Lane Medical Library

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität zu Kiel
Direktor: Prof. Dr. Göbell

Eigenartige Veränderungen sämtlicher endokrinen Organe bei einem Fall von Chondrodystrophia foetalis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Otto Quirll
aus Hausberge a. d. Porta

Jena 1934

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0319

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität zu Kiel
Direktor: Prof. Dr. Göbell

Eigenartige Veränderungen sämtlicher endokrinen Organe bei einem Fall von Chondrodystrophia foetalis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Otto Quirll
aus Hausberge a. d. Porta

Jena 1934

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

N 91 Rektoratsjahr 1932/33

Referent: Prof. Dr. Göbell

Korreferent: Geh. Med. Rat Prof. Dr. Anschütz

Zum Druck genehmigt: Prof. Dr. Külz (Dekan)

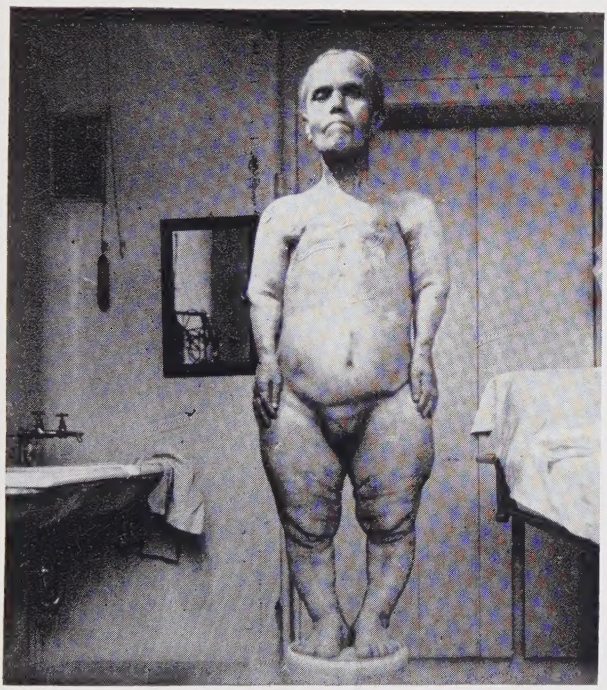
Unter allen Arten von Wachstumsstörungen birgt das Krankheitsbild der Chondrodystrophia foetalis für uns noch am meisten Rätsel. Wenn die von Parrot und Porak eingeleitete und von Kaufmann ausgezeichnet fundierte Erforschung von Morphologie und Histologie der chondrodystrophischen Mißbildung auch im wesentlichen als abgeschlossen gelten kann, so besitzen wir für ihre Ätiologie doch noch kaum irgendwelche Anhaltspunkte. Es dürfte deshalb von allgemeinem Interesse sein, hier einen Fall von Chondrodystrophie zur Mitteilung zu bringen, bei dem die Sektion im Gegensatz zu sämtlichen bisherigen Erfahrungen einen überraschenden Befund ergab, indem sämtliche endokrinen Drüsen sich als weitgehend verändert erwiesen. Dadurch erscheint die Arbeit nicht nur als Beitrag zum Krankheitsbild der Chondrodystrophia foetalis, sondern ganz allgemein für die Frage der Funktion der endokrinen Organe von wesentlicher Bedeutung.

Zunächst ist es wichtig die Frage zu entscheiden, ob es sich in unserem Falle wirklich um einen echten Fall von Chondrodystrophia foetalis handelt. Die anatomischen Grundlagen dieser Wachstumsstörung sind uns genau bekannt, sie kommen schon in den Bezeichnungen Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann 1893) oder noch treffender Achondroplasie (Parrot 1878) zum Ausdruck. Genauer gesagt handelt es sich dabei um eine gestörte enchondrale Ossifikation bei ungehemmter periostaler. Der Knorpel hat bereits während der intrauterinen Entwicklung die Fähigkeit, Reihen zu bilden, verloren, wodurch es zu einer starken Einschränkung des Längenwachstums hauptsächlich der langen Röhrenknochen kommt und die für Chondrodystrophia typische Mikromelie resultiert, d. h. auffallend kurze Extremitäten bei einem fast normal gestalteten Rumpf. Die periostale Knochenbildung ist normal und erscheint bisweilen sogar vermehrt, wodurch die kurzen Extremitäten ein besonders dickes und plumpes Aussehen bekommen. Das Verhältnis von Oberarm zu Unterarm, ebenso wie von Oberschenkel zu Unterschenkel, ist verschoben, Oberarm und Oberschenkel sind bedeutend stärker verkürzt. Außerdem fallen die starken Verkrümmungen der Extremitäten auf, die einmal auf den starken Muskelzug, dann aber hauptsächlich auf einen häufig lateral eindringenden Perioststreifen zurückgeführt werden, der sich zwischen Diaphyse und Epiphyse einschiebt, wodurch das Wachstum an dieser Seite sistiert. Am ausgesprochensten zeigen sich diese Verhältnisse an den Rippen, während sie an den Extremitäten am deutlichsten in Erscheinung treten, besonders am Unterschenkel. Der Schädel hat in seinen

bindegewebig angelegten Teilen keinen Anteil an den Wachstumsstörungen, nur die aus knorpeliger Anlage hervorgehenden Basisknochen, das Hinterhauptsbein sowie Vorder- und Hinteranteil des Keilbeins, das os tribasilare Virchows, unterliegen derselben Störung. Die Einziehung der Nasenwurzel ist der Ausdruck der dadurch bedingten Verkürzung der Schädelbasis. Im Gegensatz dazu erscheint der Hirnschädel besonders stark ausgeprägt, während der Gesichtsschädel einen fast normalen Eindruck macht mit häufig etwas vorspringendem Unterkiefer. Der Rumpf weicht in Länge, Form und Haltung kaum von der Norm ab. Die Körperlänge beträgt beim erwachsenen Chondrodystrophen höchstens 1,30 Meter. Das dackelartige, groteske Aussehen wird dadurch noch verstärkt, daß sich die Weichteile an den Wachstumsstörungen nicht beteiligen und dadurch hauptsächlich an den Extremitäten den Körper wie ein zu weites Gewand umgeben mit deutlicher Faltenbildung an den Gelenken. Dabei ist die Muskulatur und das Fettpolster im allgemeinen auffallend gut entwickelt. Mit den Veränderungen der Haut, wie sie beim Myxödem beobachtet werden, haben diese Erscheinungen jedoch nichts zu tun. Die meisten Chondrodystrophiker kommen kurz nach der Geburt ad exitum, andernfalls weicht die weitere Entwicklung wenig von der Norm ab, abgesehen von den beschriebenen Veränderungen. Die Lebensdauer braucht nicht verkürzt zu sein. Die Zahnentwicklung ist in der Regel durchaus normal, ebenso auch die Körperbehaarung. Besonders hervorzuheben ist die im Gegensatz zu den meisten anderen Wachstumsstörungen vollkommen normale Sexualität der Chondrodystrophen mit ungestörter Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, was wir sonst vielleicht nur noch bei den rachitischen Formen beobachten können. Bei der Chondrodystrophie wird in vielen Fällen sogar eine gesteigerte Libido beobachtet, wobei allerdings schwer zu beurteilen ist, wie weit dieser Eindruck ihrer von Natur etwas aufdringlichen Art zuzuschreiben ist. In ihrem Wesen sind sich alle Chondrodystrophen auffallend ähnlich. Neben einer häufig außergewöhnlichen Intelligenz finden wir durchweg einen stets schlagfertigen Witz, der sich jeder Lage gewachsen zeigt, eine angeborene Neigung zur Selbstironie und eine durchaus lebensbejahende und lebensfreudige Einstellung. Auffallend ist ihr gleichmäßiges stereotypes Wesen, das sie allen äußeren Eindrücken gegenüber bewahren, während andererseits ein häufig gänzlich unmotiviertes, launisches Verhalten den Umgang mit ihnen sehr erschwert. Im übrigen handelt es sich bei ihnen meist um zielbewußte, energische, arbeitsame Menschen.

Sehen wir nun, wie weit diese Beschreibung auf unseren Fall zutrifft. Es handelt sich um eine 65jährige Patientin P. J., die von 1914 bis 1918 mit größeren Unterbrechungen in der Chirurgischen Poliklinik zu Kiel (Direktor Professor Goebell) behandelt wurde und bei der im August 1918 die Autopsie vorgenommen wurde.

Durch die starke Arbeitsüberlastung der Kriegsjahre ist es zu erklären, daß die Krankengeschichten, die vorliegen, sich nur auf die notwendigsten Angaben beschränken und deshalb für unsere Zwecke in mancher Beziehung lückenhaft erscheinen. Ich habe deshalb versucht, das Fehlende durch Nachfrage bei noch lebenden Geschwistern in Erfahrung zu bringen. Dadurch ist es gelungen, doch noch ein ziemlich vollständiges Bild zu bekommen.



P. J., 65 Jahre alt. Aufnahme 5 Monate vor ihrem Tode.
Status nach beiderseitiger Mamma-Amputation und Laparatomie.

Im Gegensatz zu vielen anderen Beobachtungen sind in der Aszendens der Patientin keine erblichen Krankheiten, spez. Fälle von Chondrodystrophie, bekannt. Väterlicherseits erstrecken sich dabei die Beobachtungen über fast 200 Jahre, während die mütterliche Linie nur bis zu den Großeltern zu verfolgen ist. Die Eltern selbst sollen sehr gesund gewesen sein, hatten keine Merkmale irgendeiner Wachstumsstörung und starben beide erst im hohen Alter. Pat. war die Erstgeborene von zwölf völlig normalen Geschwistern. Vier von diesen starben bereits als Kinder an Kinderkrankheiten,

doch soll auch von diesen keins irgendwelche Wachstumsstörungen aufgewiesen haben. Bereits bei der Geburt fiel die außerordentliche Kleinheit der Pat. auf. Ihre Schwester schreibt dazu auf meine Anfrage: „Ihr Schädel war auffallend groß, wohl eine Folge der Rachitis. Gesichtsgröße normal, Oberkörper fast normal, Arme und Beine auffallend kurz." Die Mutter soll erzählt haben, sie habe sich während der Entwicklung des Kindes im Mutterleib „versehen", eine sehr kleine Brotfrau habe sie durch ihre Figur erschreckt. In den ersten Jahren war das Kind sehr schwächlich, erst mit drei Jahren lernte es laufen. Sie war damals so klein, daß sie aufrecht unter den Tischen herlaufen konnte, ohne anzustoßen. Ihre Schwester schätzt danach auf eine Größe von etwa 60 cm. Der Haarwuchs war sehr stark, Haarfarbe dunkelblond, die Zahnentwicklung normal. Die üblichen Kinderkrankheiten überstand sie ohne Besonderheiten. In der Schule kam sie gut mit, sie lernte gut und leicht, hatte ein sehr gutes Gedächtnis und war geistig sehr rege. Auch ihre späteren Briefe zeigen in Schrift und Form eine sehr gute Schulbildung. Mit 16 Jahren Menarche, dann regelmäßig alle 4 Wochen. Die Blutung war außerordentlich stark, sodaß sie sich während der Zeit immer mehrere Tage ins Bett legen mußte. Dabei war sie außerordentlich empfindlich gegen Licht, hatte starke Kopfschmerzen, nahm außer Getränken nichts zu sich und mußte häufig erbrechen. Die sekundären Geschlechtsmerkmale waren gut entwickelt, die Brüste kräftig, Genital- und Achselbehaarung normal. Abnorme Behaarung, wie z. B. Bartwuchs, war nie vorhanden. Ihre Stimmlage war von weiblicher Höhe. Die Körperlänge betrug nach Vollendung ihres Wachstums 95 cm, der Körper kräftig gebaut, doch nicht korpulent. Körperliche Arbeiten wurden ihr jedoch leicht zuviel, sie ermüdete bald dabei. Während sie sich die längste Zeit ihres Lebens im Hause einer Schwester aufgehalten hat, war sie jedoch vorübergehend auch in einem größeren landwirtschaftlichen Betrieb tätig und führte hier die Aufsicht über die Milchwirtschaft. Trotz ihrer Kleinheit konnte sie sich dem Personal gegenüber gut durchsetzen und soll sich sehr umsichtig und energisch gezeigt haben. Ihre Geschwister haben sie aus ihrer Kindheit nicht in allzu angenehmer Erinnerung. Sie forderte von ihnen unbedingte Anerkennung ihrer Rechte als Erstgeburt und hatte bei irgendwelchen Widerständen ein sehr lockeres Handgelenk. Auch sonst war nicht immer leicht mit ihr auszukommen, sie hatte ihre Launen und war recht eigensinnig und rechthaberisch, dann aber auch wieder ganz verträglich. Sie liebte die Gesellschaft und hatte einen guten Humor. In allem war sie anstellig und geschickt, dabei peinlich sauber und ordnungsliebend. Musterhaft war sie in Krankenpflege. In Essen und Trinken war sie genügsam und mäßig. Etwa im 45. Jahre Menopause. Danach Ergrauen der Haare und starker Haarausfall, ebenso Ausfall der Zähne, so daß sie später ein künstliches Gebiß

trug. Im 61. Lebensjahr, 1914, wurde sie in die Chirurgische Poliklinik zu Kiel eingeliefert, wo bei ihr ein Carcinom des Sigmoideums und des Ileums festgestellt wurde. Die Operation bestand in der Resektion eines Dünndarmabschnittes und Enteroanastomose nebst einer zweizeitigen Resektion des Sigmoids. Wegen einer sich später anschließenden Hernia abdominalis machte man 1916 eine Bauchwandplastik. November 1917 erfolgte Aufnahme wegen Mammacarcinom, beiderseitige Amputation der Mammae mit Ausräumung der Clavicula- und Axillardrüsen. Im August 1918 wird sie mit ileusartigen Erscheinungen eingeliefert, ein genauer Befund ist wegen starker Morphiumdosen nicht zu erheben. Pat. kommt im Kollaps ad exitum. Aus den verschiedenen Krankengeschichten interessieren uns noch folgende Einzelheiten. — Pat. befindet sich in gutem Ernährungszustand. Gewicht 46,5 kg. Gesichtsfarbe blaß, Haut etwas fettig, Auskultatorisch und perkutorisch Herz und Lungen o. B. Urin: Sacch. ∅. Albumen: ∅. Blutbild: 7500 Leucocyten, Polymorphkernige 57,5%, Lymphocyten 30%, Eosinophile 8%, Übergangsformen 4,5%. Die Angabe der Erythrocytenwerte fehlt leider, ebenso ist kein Datum angegeben, wann dieser Befund erhoben wurde. Die Temperaturen wechseln in der Regel zwischen 36,5 morgens und 37,5 abends. Der Puls beträgt im Durchschnitt 80, ist voll und kräftig. — Die Körpergröße der Pat. beträgt 95 cm. Der Schädel ist bei fast normalen Ausmaßen im Verhältnis zum übrigen Körper außerordentlich groß. Die Nasenwurzel springt 1 cm zurück, der Unterkiefer gegen den Oberkiefer 2 cm vor. Die Höhe des Kopfes beträgt 17,8 cm. Das Haar ist stark gelichtet. Die Augen sind normal, Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Akkomodation, die Augenbewegungen sind ungestört. Die Extremitäten sind auffallend kurz und enorm verdickt. Die Hände und Füße fast normal gestaltet, jedoch etwas verkürzt. Die Palpation ergibt eine besonders starke Verdickung von Oberarm und Oberschenkel. Am Ellbogen- und Kniegelenk fällt eine starke Faltenbildung der Haut auf. Die Maße sind: Arm: 35,6 cm. Bein: Trochanter mall. 37,9 cm. Oberschenkel: 17,5 cm. Unterschenkel: 15,4 cm. Im übrigen geht aus den Krankengeschichten noch hervor, daß Pat. die schweren chirurgischen Eingriffe durchweg gut und verhältnismäßig rasch überstanden hat. Mit den anderen Saalpatienten in der Klinik soll sie immer ganz gut ausgekommen sein. Röntgenaufnahmen sind nicht vorhanden, dagegen zwei photographische Aufnahmen, die ½ Jahr vor ihrem Tode in der Klinik angefertigt wurden. Auf ihnen fällt die Kürze der Arme besonders auf, indem die Fingerspitzen nur bis unter den Trochanter reichen. Aus dem Sektionsprotokoll sei zur Erhärtung der Diagnose Chondrodystrophie noch vorweggenommen, daß der Beckeneingang außerordentlich eng war, für eine Faust eben durchgängig, was für die Chondrodystrophie als charakteristisch gelten kann und weswegen im Falle einer Schwan-

gerschaft eine Entbindung nur durch Kaiserschnitt möglich ist. — Zusammenfassend kann man wohl feststellen, daß es keinem Zweifel unterliegen dürfte, daß es sich in unserem Falle um eine Mißbildung mit allen typischen Zeichen der Chondrodystrophia foetalis handelt. Als charakteristisch sei auf folgende Einzelheiten nochmals hingewiesen:

1. Das Krankheitsbild ist bereits bei der Geburt vollkommen ausgeprägt.
2. Die gestörte Proportionalität.
3. Verdickung und Verbiegung der Extremitätenknochen.
4. Enges Becken.
5. Normale Dentition.
6. Guter Ernährungszustand und Faltenbildung der Haut.
7. Die normale bzw. verstärkte Sexualität.
8. Die psychische Alteration.
9. Die Intelligenz.

Auffallend ist die außerordentliche Kleinheit der Pat.

Differentialdiagnostisch könnte man vielleicht noch die Rachitis in Betracht ziehen, bei der wir auch häufig Formen von unproportioniertem Zwergwuchs sehen.

Jedoch ist die Rachitis nie angeboren, wir finden meist ein caput quadratum, periostales und enchondrales Knochenwachstum sind gewöhnlich gleichmäßig gestört, der Ernährungszustand ist fast immer beeinträchtigt. Die Dentition ist schwer gestört, Infraktionen sind sehr häufig usf., was alles für unseren Fall nicht zutrifft. Die Diagnose Chondrodystrophia foetalis kann somit wohl mit Sicherheit gestellt werden.

Obgleich bereits eine umfangreiche Literatur über die Chondrodystrophia foetalis vorliegt, ist die Pathogenese dieser Erkrankung noch gänzlich ungeklärt. Die Ansicht Virchows, daß es sich um eine foetale Rachitis handele, wurde bald widerlegt. Abgesehen davon, daß die Störung des Knochenwachstums bei der Rachitis ein ganz anderes histologisches Bild darbietet, wissen wir heute auch, daß eine foetale Rachitis nicht vorkommt. Viel diskutiert sind auch die mechanischen Entstehungstheorien, indem man verantwortlich machte Druckwirkungen während der embryonalen Entwicklung entweder durch Einengung des Fruchthalters (Klebs, v. Franqué) oder frühzeitiges Hydramnion, wodurch die Fruchtblase der Kugelgestalt zustrebe und die widerstrebenden Embryonalteile gewissermaßen ineinanderstauche und am Wachstum hindere (Jansen). Das außerordentlich frühe Auftreten bereits in den ersten Schwangerschaftsmonaten (Lampe 2. Monat; Siegert 3. bis 4. Woche des Foetallebens) sowie die Tatsache gelegentlicher Häufung des Leidens in Familien spricht für eine Fehlanlage im Keim. Bauer sieht in der Chondrodystrophia foetalis weder eine Anomalie der allgemeinen Wachstumsanlage noch eine solche des

Blutdrüsensystems, sondern eine Anomalie des betreffenden Erfolgsorgans, der enchondralen Ossifikationszone. Man hat an hereditäre Einflüsse gedacht, wie Alkoholismus der Eltern, Lues congenita, Rachitis, ohne daß jedoch Beweise dafür erbracht werden konnten. Das familiäre Vorkommen ist das einzige, was heute mit Sicherheit feststeht, eine Vererbung des Leidens ist geradezu als Regel anzusehen (Boeckh, Anderes, Gläßner). Gerade die Heredität legt die Vermutung nahe, die Ätiologie in einer endokrinen Störung zu suchen. Wir wissen, daß Knochenwachstumsstörungen fast von jeder endokrinen Drüse ausgelöst werden können, von der Hypophyse, Keimdrüse, Thymus, Nebenniere und Schilddrüse. In Strümppels Lehrbuch von 1926 wird die Chondrodystrophia foetalis unter den hypophysär bedingten Wachstumsstörungen aufgeführt, bedingt durch eine unzureichende Funktion des Vorderlappens im Gegensatz zur Akromegalie. Dagegen sprechen jedoch die bisherigen Befunde. In der Hypophyse chondrodystrophischer menschlicher Embryonen und Neugeborener sind bisher nie histologische Abweichungen von der Norm beschrieben worden. Allerdings wurde öfters darauf hingewiesen (Biedl), daß die Sella turcica klein erscheint. Jedoch führt der menschliche Apituitarismus zum echten, proportionierten Zwergwuchs, der sich grundsätzlich von der Chondrodystrophie unterscheidet. Von anderer Seite wurden die Thyreoidea verantwortlich gemacht. Hoffmeister will nach Schilddrüsenexstirpation beim Kaninchen ähnliche Wachstumsstörungen beobachtet haben. Jedoch ist bereits von Kauffmann und Sumita festgestellt, daß mit sonstigen thyreogenen Erkrankungen beim Menschen durchaus keine Ähnlichkeit besteht. Die Thymusdrüse wurde herangezogen, der eine spezielle Bedeutung für das periostale Wachstum zukommt. Auch über sie liegen keine eindeutigen Befunde vor. Ebenso erscheinen im allgemeinen die Nebennieren normal. Wegen des häufig beobachteten Hypergenitalismus dachte man auch an einen Einfluß der Keimdrüsen. Es ist bekannt (Biedl), daß Ovarien und Hoden ein Hormon liefern, das die Verknöcherung anregt. Die frühreifen Südländer sollen deshalb kürzer sein, als die hochbeinigen nordischen Rassen (Kisch). So hat man alles herangezogen zur Erklärung dieses Krankheitsbildes, ohne jedoch irgendwie weiterzukommen. Die Sektionen, die bisher vorgenommen wurden, haben auch keine ungewöhnlichen Befunde ergeben. Landauer stellt 1928 in einer Tabelle die bis dahin veröffentlichten Befunde zusammen, soweit sie ihm bekannt sind. Es handelt sich um 12 Fälle. Abgesehen von einem Fall einer älteren Zwergin sind es nur Foeten oder einige Wochen oder Monate nach der Geburt gestorbene Neugeborene. Die Hypophyse ist nie verändert gefunden, in einem Fall (23 Monate altes weibliches Kind) wird Hypoplasie der Nebennierenrinde erwähnt. In zwei Fällen weist der Thymus leichtere Differenzierungshemmungen auf. Günther teilt einen Fall Rößles mit, der

bei einer 30jährigen Frau mit Kleinwuchs (1,36 m) und Chondrohypoplasie eine Hyperplasie der Nebennieren (17 Gramm) bei Hypoplasie des Markes fand. So weisen manche Fälle zwar auf endokrine Störungen hin, in anderen, und zwar in den meisten Fällen, wird jedoch nichts gefunden. Noch verwickelter erscheint die Frage der Ätiologie durch Beschreibung von Fällen einseitiger Chondrodystrophie (Siegert, Nathanson und Defour). Abschließend und zusammenfassend mögen hier die Worte Herschaus angeführt werden, die dieser am Schluß seiner Betrachtung über die Ätiologie der Chondrodystrophie bringt: „Die Ätiologie dieses interessanten Krankheitsbildes ist also noch völlig unklar. Manches weist auf eine endokrine Ursache seiner Entstehung hin. Vieles spricht wieder strikte gegen diese Annahme. Eines ist jedoch sicher, daß die Dysfunktion einer einzelnen Drüse ätiologisch kaum für diese Erkrankung verantwortlich gemacht werden darf. Dafür spricht schon die Tatsache, daß Dysfunktionen biologisch so differenter Organe wie Keimdrüse, Hypophyse, Nebenniere usw. alle einen schädigenden Einfluß auf das Knochenwachstum ausüben können, und daß unter gewissen Bedingungen, die wir leider noch nicht kennen, sogar verschiedene Drüsen, wie Epiphyse, Keimdrüse, Nebenniere fast die gleichen Störungen entwickeln können. Selbst die einfachsten Stoffwechselvorgänge im Körper erfordern schon die eingehendste Korrelation aller Organe, um wieviel komplizierter müßte da das Spiel der inneren Drüsen bei solchen krankhaften Lebensvorgängen wie Knochenwachstumsstörungen angenommen werden. Nur die Erkenntnis der Störung im Zusammenwirken des innersekretorischen Drüsenapparates könnte uns ätiologisch vielleicht in dieser Frage weiterbringen. Sollte sich auch diese Frage als irrig erweisen, dann ist es noch sehr hypothetisch, ob die inneren Drüsen überhaupt intrauterin schon funktionieren und für den Foeten lebensnotwendig sind, so wäre daran zu denken, daß die Chondrodystrophie in einem vitium primae formationis des Knorpels bestehen könnte, vielleicht im Sinne einer isolierten Erkrankung des ganzen Mesenchyms."

Lassen wir jetzt das Sektionsprotokoll von unserem Fall folgen. Der wesentlichen Befunde wegen gebe ich es vollständig wieder. Die Sektion fand statt am 15. 8. 1918, die Patientin war am 14. 8. gestorben.

Sezierender Arzt: Stabsarzt Dr. Hallenberger.

Leiche eines weiblichen Zwerges im guten Ernährungszustand, Leichenflecke an den abhängigen Partien, Totenstarre gewichen. Von beiden Achselhöhlen ziehen Narben um die Gegend der Brustwarzen nach dem Brustbein hin in einem nach oben offenen Bogen. Die Narben sind fest und mit den Rippen verwachsen. Unterhalb des Nabels findet sich eine etwa 25 cm lange, quer über den Bauch verlaufende Narbe. An der Außenseite des linken Oberschenkels findet sich eine längs verlaufende, etwa 25 cm lange Narbe.

Das Fettpolster ist stark entwickelt, die Muskulatur dürftig. In der eröffneten Bauchhöhle ist eine Darmschlinge, Sigmoideum, durch zwei derbe Stränge mit der erwähnten Narbe in den Bauchdecken fest verwachsen. Vom Querast des Dickdarms zieht eine vom Netz, das im übrigen nach oben zurückgeschlagen ist, ausgehende strangförmige Verwachsung nach dem kleinen Becken. Die Därme sind zum Teil gebläht, in der linken Bauchseite sind einige Darmschlingen völlig kollabiert. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt, das Bauchfell überall glatt und glänzend, der Wurmfortsatz ist frei. Zwerchfellstand bds. am unteren Rande der 4. Rippe. Die Rippenknorpel sind verknöchert. Die Lungen sind wenig zurückgegangen, der Herzbeutel liegt in Kleinhandtellergröße frei. Die linke Lunge leicht strangförmig mit der Brustwand verwachsen, der linke Pleuraraum ist leer. Rechte Lunge ist teils strangförmig hinten unten flächenförmig mit der Brustwand verwachsen, auch der rechte Pleuraraum ohne fremden Inhalt.

Die Milz ist klein, wiegt 40 g, Oberfläche ist gerunzelt, Konsistenz regelrecht, a. d. S. die Pulpa braunrot mit deutlicher Zeichnung.

Der Darm wird samt den strangförmigen Verwachsungen nach der Bauchdecke hin und mit dem Mesenterium und dem Mesokolon zusammen herausgenommen. Es zeigt sich, daß am Sigmoideum eine ringförmige Narbe der Darmwand besteht. An dieser Stelle ist eine Schlinge des unteren Ileums fest mit dem Sigmoideum verwachsen. Von dieser Stelle ziehen die erwähnten Verwachsungsstränge nach der Bauchdecke. Kurz oberhalb der Sigmoideumnarbe ist der Dickdarm durch die nach der linken Bauchseite hinziehende Verwachsung eingeschnürt. Ein weißlicher Schnürring ist deutlich erkennbar. Oberhalb dieses Schnürringes ist der Darm gebläht, unterhalb desselben kollabiert. Auch die mit dem Sigmoideum verwachsene Dünndarmschlinge ist, durch die Verwachsungsstränge doppelt, etwas stranguliert und kollabiert, während der Dünndarm oberhalb und unterhalb dieser Schlinge gebläht ist. In den oberen Teilen des Dünndarms wenig schmieriger, gelber Kot, die mittleren und unteren Abschnitte des Dünndarms sowie der aufsteigende und quere Ast des Dickdarms sind fast völlig leer, in den unteren Abschnitten des Dickdarms nur wenig feste Kotballen. Das Sigmoideum ist an der oben beschriebenen ringförmigen Narbe gut verheilt, die Schleimhaut frei von irgendwelchen Einlagerungen. Auch die übrige Darmschleimhaut. Das Mesenterium ist fettreich, die mesenterialen Drüsen nicht vergrößert ohne Einlagerungen. Ductus choledochus ist durchgängig.

Die Leber ist klein, wiegt 820 g, Konsistenz, Farbe und Schnittfläche o. B. Die Gallenblase enthält dunkelgrüne, flüssige Galle, Wand und Schleimhaut zart.

Duodenum o. B.

Magen ist klein, enthält reichlich bräunliche Flüssigkeit. Schleimhaut o. B.

Pankreas von entsprechender Größe, wiegt 40 g, ist derb. Deutliche Läppchenzeichnung.

Die Ureteren sind beide geschlängelt, etwas erweitert, erreichen fast Bleistiftdicke. Ihre Schleimhaut ist blaß und zart.

Die linke Nebenniere wiegt 15 g, a. d. S. o. B. Rechte Nebenniere wiegt 12 g, o. B.

Linke Niere etwas kleiner als normal in mäßig fettreicher Kapsel. Fibrosa schwer abziehbar. Die Oberfläche des Organs ist höckerig und weist eine ganze Anzahl eingezogene strahlenförmige Narben auf. Die Farbe ist graurot, Konsistenz derb, a. d. S. mit deutlicher Zeichnung. Die Rinde deutlich verschmälert, die Markkegel etwas abgeplattet, das Hilus-

fettgewebe gewuchert, das Nierenbecken etwas erweitert, seine Schleimhaut blaß und zart.

Rechte Niere verhält sich wie die linke.

Mastdarm mit wenig braunem Kot, Schleimhaut o. B.

Uterus pflaumengroß, der äußere Muttermund ein Querspalt, die Muskulatur derb, ohne Einlagerungen. Schleimhaut ist dunkelrot, leicht geschwellt, an der Hinterwand sitzt ihr ein erbsengroßer weicher, dunkelrot verfärbter Polyp breitbasig auf.

Tuben und Parametrien o. B.

Das linke Ovarium ist bohnengroß, derb dunkelrotblutig durchtränkt, das rechte Ovarium war nicht auffindbar.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen nicht vergrößert, ohne Einlagerungen.

Der Eingang des Beckens außerordentlich eng, für eine Faust eben durchgängig.

Zungengrund mit stark entwickelten Balgdrüsen.

Tonsillen, Pharynx, Oesophagus o. B.

Kehlkopf und Trachea mit leicht geröteter Schleimhaut, im übrigen o. B.

Thyreoidea wiegt 10 g, a. d. S. o. B.

Thymus völlig in Fett verwandelt.

Bifurkationsdrüsen anthracotisch, ohne Einlagerungen.

Das Herz entspricht der Faust der Leiche. Das Epicard glatt und zart. Tricuspidalis und Mitralis gut durchgängig. Im rechten Herzen dunkelrote Blut- und Speckgerinnsel. Foramen ovale ist offen, für eine Sonde durchgängig. Die Muskulatur des rechten Ventrikels nicht ganz ½ cm dick, das Endocard glatt und zart, Klappenapparat intakt. Linkes Herz mit 1 cm dicker Muskulatur, Endocard und Klappenapparat o. B. Die Coronararterien sind geschlängelt, starrwandig, mit Kalkplatteneinlagerungen. Die Aorta in ihrem ganzen Verlauf mit spärlicher gelblicher Fleckung.

Linke Lunge mit einigen fetzigen Auflagerungen, entsprechend den Verwachsungen. Die Lunge überall gut lufthaltig, a. d. S. blut- und saftreich, ohne Einlagerungen. Bronchialschleimhaut leicht gerötet, Gefäße o. B., Hilusdrüsen anthracotisch. Rechte Lunge ebenfalls mit fetzigen Auflagerungen, entsprechend den Verwachsungen, gut lufthaltig, blut- und saftreich. Bronchien, große Gefäße, Hilusdrüsen wie links.

Das Schädeldach ist außerordentlich massiv und schwer, zeigt entsprechend der Pacchionischen Granulationen starke Aushöhlungen an der Innenseite. Das rechte Scheitelbein weist an der Innenseite einen nicht ganz pfennigstückgroßen, leicht erhabenen elfenbeinartigen Herd auf. Die harte Hirnhaut ist derb, grauweiß, dem Schädeldach ziemlich fest anhaftend, im Längsblutleiter wenig geronnenes und flüssiges dunkelrotes Blut.

Das Gehirn ist groß und schwer, die Stirnlappen auffallend stark entwickelt. Die weiche Hirnhaut an der Convexität verdickt und grauweiß getrübt. Die Gefäße an der Basis sind geschlängelt, starrwandig, mit reichlicher Kalkplatteneinlagerung. Die Seitenventrikel sowie der dritte Ventrikel sind erweitert, enthalten reichlich klaren flüssigen Inhalt. Ihr Ependym ist glatt und zart. Die Gehirnsubstanz ist außerordentlich saftreich, diese sowohl wie die großen Ganglien ohne Einlagerung. Vierter Ventrikel, Kleinhirn, Pons, Medulla o. B. Die Epiphyse ist nicht ganz erbsengroß. Ihr Gewebe ist rot. Die queren Blutleiter enthalten wenig flüssiges Blut, die harte Hirnhaut an der Schädelbasis o. B.

Nach Aufmeißelung der Sella turcica zeigt sich, daß die Hypophyse völlig

fehlt. In der Sella turcica ein völlig leerer Raum, in dem lediglich eine kleine Knochenspange vom Grunde des Sattels nach rechts hinten oben zieht.

Zwei Aufnahmen der Schädelbasis, zwei Aufnahmen der Leiche.

Die Sektion hat die Richtigkeit der schon vorher gestellten Diagnose Ileus einwandfrei ergeben, es unterliegt keinem Zweifel, daß derselbe für den Tod der Patientin verantwortlich zu machen ist. Sekundär ist die geschwächte Resistenz der Pat. durch Alter, Arteriosklerose und die vorher durchgemachten Krankheiten mitverantwortlich zu machen.

Das wesentliche an diesem Protokoll sind die weitgehenden Veränderungen, die alle endokrinen Organe aufweisen. Wenn wir zu diesen Befunden kritisch Stellung nehmen, so drängen sich uns ohne Frage erhebliche Bedenken auf, die noch dadurch ein besonderes Gewicht erhalten, daß dieser Fall ganz einzig dasteht und mit unseren gewohnten Begriffen durchaus nicht in Einklang zu bringen ist. Es ist jedoch zunächst erforderlich, daß wir ohne jede Voreingenommenheit die Befunde einer Kritik unterziehen. Anschließend soll versucht werden, die Frage zu entscheiden, ob eine Einordnung in den Rahmen der heutigen Anschauungen möglich ist.

Es ist notwendig, hier noch einmal darauf hinzuweisen, daß die Sektion im August 1918 stattfand, in einer besonders für Kiel äußerst unruhigen Zeit mit einer starken Arbeitsüberlastung sämtlicher Kliniken. Unter diesen Umständen mußte man froh sein, wenn man überhaupt noch nebenbei in wichtigen Fällen eine Sektion vornehmen konnte. Daß jedoch die Richtigkeit der erhobenen Befunde darunter nicht gelitten hat, ist selbstverständlich, dagegen mußte natürlicherweise die Gründlichkeit und Vollständigkeit, soweit sie nicht von vitaler Bedeutung war, sondern rein wissenschaftlicher, wie in unserem Falle, beeinträchtigt werden. So ist zu verstehen, daß eine mikroskopische Untersuchung der veränderten Organe unterblieben ist. Das bedeutet ohne Frage einen erheblichen Mangel. Es ginge in unserem Falle jedoch zu weit, wollte man wegen der unterbliebenen histologischen Untersuchungen die weitere Diskussion von vornherein ablehnen. Starke strukturelle Organveränderungen lassen sich auch schon durch die makroskopische Betrachtung ausschließen, die in unserem Falle vorgenommen wurde. Außerdem kommt der Größe und dem Gewicht eines Organes schon ohne weiteres eine hohe Bedeutung zu. Vor allem ist das der Fall, wenn die einzelnen Organe, wie hier, in ganz verschiedener Weise betroffen sind. Wenn wir zunächst einmal von der Hypophyse absehen, so ergeben sich danach folgende Befunde für die für unsere Betrachtungen wesentlichen Organe:

Organ	Gewicht	Normaldurchschnitt	Verhältnis
Milz	40 gr	110—180 gr	1 : 3 bis 1 : 4
Schilddrüse	10 gr	30—40 gr	1 : 3 bis 1 : 4
Pankreas . .	40 gr	80 gr	1 : 2
Leber . . .	820 gr	1400—1600 gr	1 : 2
Linke N.N. .	15 gr	7 gr	2 : 1
Rechte N.N. .	12 gr	6 gr	2 : 1

Epiphyse nicht ganz erbsengroß. Thymus völlig in Fett verwandelt, Uterus pflaumengroß, linkes Ovar bohnengroß, rechtes nicht auffindbar.

Den oben angegebenen Durchschnittsgewichten sind die Angaben Herxheimers zugrunde gelegt.

Es fehlen Angaben über die Epithelkörperchen. Weshalb sie unterblieben sind, ist nicht festzustellen. Es könnte sein, wenn es auch nicht sehr wahrscheinlich ist, daß vergessen wurde, danach zu sehen; andererseits könnte bei der Aufnahme des Protokolls ihre Erwähnung versehentlich unterblieben sein, woraus man eventuell schließen könnte, daß auffällige Befunde an den Epithelkörperchen nicht gemacht wurden. Bei der Bedeutung dieser Organe für das Knochenwachstum ist es äußerst bedauerlich, daß keine Angaben darüber vorliegen. Auf die Frage, welcher Befund auf Grund theoretischer Erwägungen zu erwarten wäre, kann eine Antwort kaum gegeben werden, wenn ein Fehlen auch sicherlich auszuschließen sein dürfte. Es sei kurz auf die oben nach Gewichten zusammengestellten Organbefunde eingegangen.

Aus dieser Gegenüberstellung geht besonders deutlich hervor, in wie verschiedener Weise die einzelnen Organe betroffen sind. Eine gewisse Verkleinerung sämtlicher Verhältnisse muß in unserem Falle als physiologisch angenommen werden, wenn eine Reduktion auf die Hälfte, wie Leber und Pankreas sie aufweisen, mir doch etwas reichlich erscheint. Ihre Gewichte mögen jedoch gewissermaßen einmal als die in unserem Fall zu erwartende Norm angesehen werden. Dann würde Schilddrüse und Milz nur die Hälfte des Gewichtes aufweisen, das wir erwarten müßten, die Nebennieren dagegen ein viermal zu hohes Gewicht. Das Gewichtsverhältnis von Schilddrüse und Milz zu Nebennieren verhielte sich also wie 1:8. Dabei sind als normale Durchschnittswerte die höchsten von zusammen 13 g für beide Nebennieren angenommen. Die größte Bedeutung kommt unter diesen Befunden dem Verhalten von Nebennieren und Schilddrüse zu, da nur sie als rein innersekretorische Organe anzusehen sind, während die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas nur eine Teilfunktion des Organs ist und die endokrine Rolle von Leber und Milz überhaupt noch sehr wenig geklärt ist. Gerade beim Pankreas macht sich der Mangel der histologischen Untersuchung besonders bemerkbar;

durch eine Auszählung der Langerhansschen Inseln hätte man weitgehende Schlüsse auf ihre endokrine Funktion ziehen können. — Von den anderen innersekretorischen Organen liegen keine Gewichtsangaben vor. Die Epiphyse ist entschieden als hypoplastisch zu bezeichnen, sie ist nicht ganz erbsengroß und dürfte deshalb wohl kaum 0,22 g wiegen, wie das Gewicht von Biedl für die menschliche Epiphyse angegeben wird. Der Thymus ist völlig in Fett verwandelt, wie wir es gewöhnlich in diesem Alter finden. Die Größe des Uterus würde als normal für eine 65jährige Frau angesehen werden können. Erwähnenswert ist noch die Feststellung, daß ihm an der Hinterwand ein erbsengroßer, weicher, dunkelrot verfärbter Polyp breitbasig aufsitzt, der eine hämorrhalische Endometritis bedingte. Wir wissen, daß die Pat. verschiedentlich wegen Carcinom behandelt wurde und es wäre deshalb nicht unwahrscheinlich, daß es sich hier um eine Metastase gehandelt hätte. Jedenfalls kann man mit Sicherheit ausschließen, daß es sich um eine bereits seit Jahrzehnten bestehende Neubildung gehandelt hat und daß die außergewöhnlich starken Menstruationsblutungen damit im Zusammenhang gestanden haben. Von den Ovarien wurde nur das linke aufgefunden, ob das rechte wirklich nicht vorhanden war, hat man nicht mit Sicherheit feststellen können. Wesentlicher erscheint mir auch für unsere weiteren Betrachtungen die sichere Angabe über die Genitalfunktion. Zu allen diesen Befunden wäre hinzuzufügen, daß abgesehen von der Milz, deren Oberfläche als gerunzelt bezeichnet wird, was bei dem Alter der Pat. nicht unbedingt als pathologisch zu gelten hätte, und dem erwähnten Uterusbefund bei der makroskopischen Untersuchung kein von der Norm abweichender Befund erhoben werden konnte. Hingewiesen sei noch auf die Angaben über das Gehirn, das auffallend groß und schwer war mit besonders stark entwickelten Stirnlappen. Seitenventrikel und 3. Ventrikel zeigten sich erweitert.

Wenden wir uns jetzt also dem auffälligsten und am meisten zur Kritik herausfordernden Befunde zu, der Hypophyse. Nach dem Protokoll heißt es darüber: „Nach Aufmeißelung der Sella turcica zeigt sich, daß die Hypophyse völlig fehlt. In der Sella turcica ein völlig leerer Raum, in dem lediglich eine kleine Knochenspange vom Grunde des Sattels nach rechts hinten oben zieht.“ Sind wir nun berechtigt, aus der Tatsache, daß die Sella völlig leer gefunden wurde, wirklich zu schließen, daß die Hypophyse vollkommen fehlt? Daß sie in der Sella nicht vorhanden war, daran ist nicht zu zweifeln. Bei der Hypophyse handelt es sich immerhin um ein Organ, das nach Erdheim 14,4 mm im Quer-, 21,5 mm im Dicken- und 5,5 mm im Höhendurchmesser mißt, mit einem Gewicht von mindestens 0,6 g für weibliche Individuen. Selbst wenn die Drüse stark verkleinert gewesen wäre, hätte man sie nicht übersehen können. Außerdem wird die Knochenspange erwähnt, die sich durch die Sella zieht. Ganz besonders aber sprechen zwei photo-

graphische Aufnahmen der Schädelbasis und Sella turcica dafür, daß eine gründliche makroskopische Untersuchung vorgenommen wurde. Bei der Beschaffenheit der Sella, den kleinen Ausmaßen und den festen Wandbegrenzungen, dem Fehlen von irgendwelchen Schlupfwinkeln hätte man selbst außerordentlich kleine Reste auffinden müssen. An ihrem gewohnten Orte ist also die Hypophyse nicht gefunden, jedoch werden wir daraufhin noch nicht unbedingt berechtigt sein, auf ein völliges Fehlen der Hypophyse zu schließen. Wie oft wird von anderen Organen eine abnorme Lokalisation beschrieben, ebenso könnte doch auch in unserem Falle die Hypophyse extrasellar vorhanden gewesen sein, es fragt sich nur, wo. Das Protokoll sagt darüber nichts aus, aus der Literatur sind mir auch keine Fälle bekannt, die sich zum Vergleich heranziehen ließen. Es ist deshalb zunächst einmal notwendig, rein theoretisch die entwicklungsgeschichtlich gegebenen Möglichkeiten zu betrachten.

Entsprechend der Zusammensetzung der Hypophyse aus dem drüsigen Vorderlappen und dem nervösen Hinterlappen — wenn wir in diesem Zusammenhang einmal von einer genaueren Differenzierung absehen — entwickelt sich die Hypophyse aus zwei ganz verschiedenen Anlagen. „Der Vorderlappen stammt von der primitiven Mundbucht ab, in der noch vor Zerreißen der Rachenmembran die Hypophysenvorderlappenanlage als kleines Grübchen, die Rathkesche Tasche, erscheint. Diese wird dann zu einem großen Hypophysensäckchen, das noch einige Zeit durch den Hypophysengang mit der primitiven Mundbucht verbunden ist. Mit der Ausbildung der knorpeligen Schädelbasis wird der Hypophysengang entzweigeschnitten. Die untere Hälfte bleibt dauernd an ihrer Stelle und wird später zu der bei jedem Menschen vorhandenen Rachendachhypophyse, die der Hauptsache nach aus Pflasterepithel, zum geringeren Teil aus meist wenig differenziertem, Vorderlappendrüsengewebe besteht“ (Erdheim). Die obere Hälfte bildet durch Wucherung ihrer Wand den Hypophysenvorderlappen. Eine Verbindung zwischen Vorderlappen und Rachendachhypophyse bleibt nicht bestehen, wir sehen nur in vereinzelten Fällen den ehemaligen Hypophysengang im Keilbein noch angedeutet. Gleichzeitig hat sich nun vom Boden des 3. Ventrikels aus das Infundibulum vorgestülpt, sich mit seinem vorderen Teil dem Hypophysensäckchen angelegt und dessen hintere Wand nach vorn eingedrückt. Aus der vorderen Infundibularwand entwickelt sich dann die Neurohypophyse, der Hinterlappen, und verschmilzt mit dem Vorderlappen, der sich aus dem Hypophysensäckchen gebildet hat, zur endgültigen Hypophyse, während der übrige Teil seiner Anlage als Hypophysenstiel und Infundibularfortsatz die Verbindung mit dem Gehirn herstellt. Die Hypophyse liegt nun abgeschlossen in der Sella turcica, und zwar eingebettet zwischen äußeres und inneres Durablatt, in dem das äußere die Sella auskleidet, während das innere

sie oben verschließt und durch das operculum sellae turcicae den Hypophysenstiel austreten läßt.

Wir sehen also, daß es zur Bildung der Hypophyse zur Vereinigung ihrer beiden entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Anteile kommen muß. Wenn diese Vereinigung wie in unserem Falle in der sella turcica nicht stattgefunden hat, dann besteht die Möglichkeit, daß sie supra- oder infrasellar vor sich gegangen ist. Beide Möglichkeiten dürften in unserem Falle wohl mit Bestimmtheit auszuschalten sein. Bei einer suprasellaren Lokalisation hätte man die Hypophyse sicherlich aufgefunden. Denn es liegt ein genauer Befund vor 1. der Dura an der Schädelbasis, 2. der Ventrikel und speziell des dritten mit Angabe des Inhalts und der Ependymbeschaffenheit und 3. der Gefäße an der Schädelbasis. Eine hier etwa vorhandene Hypophyse wäre unmöglich zu übersehen gewesen, selbst wenn man nichts von ihrem Fehlen in der Sella gewußt hätte. Abgesehen davon, daß in solchem Falle die Hypophyse starken Druckwirkungen seitens ihrer Umgebung ausgesetzt gewesen wäre, hätte sie ihrerseits auch wiederum Druckwirkungen auf diese ausüben müssen, hauptsächlich also auf den Boden des dritten Ventrikels mit seinen wichtigen Zentren und auf das Chiasma, was in beiden Fällen zu typischen Folgeerscheinungen geführt haben würde, die wir in unserem Falle vermissen. — Für einen infrasellaren Sitz käme der Weg vom Rachendach durch das Keilbein bis zur Sella in Frage. Von einer Untersuchung dieser Gegend ist im Protokoll nichts erwähnt, wir können also nichts Bestimmtes darüber aussagen. Daß es bei einer solchen Lokalisation jedoch nicht zur Vereinigung von Vorder- und Hinterlappen gekommen ist und somit zu einer Verbindung mit dem Gehirn, darf durch das Protokoll als sichergestellt gelten. Denn man hätte dann in der Sella oder an der Gehirnbasis wenigstens etwas von einem Hypophysenstiel finden müssen. Außerdem müßte man sich wohl vorstellen, daß dem weiteren Vordringen des Vorderlappens bis zur Sella bestimmte Widerstände entgegengestanden hätten, die dann natürlich auch für den Hinterlappen zu gelten hätten. Es bleibt also noch die Möglichkeit des Vorhandenseins eines isolierten Vorderlappens infrasellar. Er könnte also vielleicht an dem Lokalisationsort der Rachendachhypophyse gelegen sein — deren Vorhandensein natürlich im allgemeinen eine vorhandene Hypophyse voraussetzt —, im Periost der unteren Fläche des Keilbeins. Große Entwicklungsmöglichkeiten hätten hier jedoch kaum bestanden, noch viel weniger im Keilbein selbst. Denn wenn schon allgemein für ein drüsiges Organ innerhalb eines Knochens, wenn nicht eine präformierte Höhle vorliegt, eine Entwicklung kaum möglich sein dürfte, so in unserem Falle ganz besonders deshalb nicht, weil, wie wir gesehen haben, das Keilbein sich an der Wachstumsstörung beteiligt und besonders kurz ist. Es ist jedoch nicht angängig, in dieser Wachstumsstörung etwa ein Hindernis

für das Vordringen der Vorderlappenanlage zur Sella zu sehen, denn der Vorderlappen entwickelt sich ja viel früher als die knorpelige Schädelbasis sich ausbildet, außerdem würden wir damit in unserm Falle wahrscheinlich das Sekundäre für das Primäre verantwortlich machen.

Wir haben also festgestellt, daß eine Lokalisation der Hypophyse oder funktionstüchtiger Anteile derselben in der Sella und suprasellar mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen ist, für den Hinterlappen auch eine infrasellare. Eine solche wäre denkbar für den isolierten Vorderlappen, eine Funktionstüchtigkeit desselben ist jedoch schon allein wegen der mangelnden Entwicklungsmöglichkeit höchstunwahrscheinlich.

Wie ich hierzu noch nachträglich von Herrn Prof. Göbell erfahre, der bei der Sektion persönlich zugegen war, wurde auch das Keilbein und die Keilbeinhöhle mit dem Meißel eröffnet und genau nach eventuellen Resten der Hypophyse untersucht. Auch dabei fand sich nicht das geringste.

Es wäre noch zu überlegen, warum es zu einem gleichzeitigen Fehlen beider entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Anlagen gekommen sein sollte, man sollte doch wenigstens einen der beiden Lappen in der Sella erwarten. Es ist wohl kaum denkbar, daß der drüsige Vorderlappen erst die Anregung zur Entwicklung des Hinterlappens geben müßte, so daß es bei Aplasie des ersteren auch nicht zur Anlage des letzteren käme. In diesem Fall müßte man wohl mit einer chemischen bzw. hormonalen auslösenden Wirkung des Vorderlappens auf die Entwicklung des Hinterlappens rechnen, die jedoch zu dieser Zeit bestimmt noch nicht vorliegen dürfte. Eine andere Möglichkeit wäre die, und diese scheint mir die wahrscheinlichere, daß es in unserem Falle zwar zunächst zu einer Anlage des Hinterlappens gekommen ist, dieser jedoch dann wegen des fehlenden Vorderlappens gewissermaßen einer Inaktivitätsatrophie und anschließenden Ossifikation verfallen ist. In der erwähnten Knochenspange wäre dann vielleicht der Rest der Hinterlappenanlage zu erblicken. Voraussetzung für diese Ansicht würde allerdings sein, daß die wesentliche Aufgabe des Hinterlappens darin besteht, eine Verbindung zwischen Adenohypophyse und Gehirn bzw. Zwischenhirn herzustellen und daß ihm eine eigene endokrine Tätigkeit nicht zukommt. Ganz so einfach liegen die Verhältnisse nicht. Es sei die Anschauung von Lichtwitz zitiert: „Man kann den Hinterlappen als einen Teil oder ein Hilfsorgan vegetativer Zentren oder Umschlagsstellen betrachten. Die Entdeckung von Trendelenburg und Sato, daß das Tuber cinereum selbst das uteruswirksame Hormon produziert — und zwar nach Hypophysenexstirpation in verstärktem Maße — und die entsprechende Beobachtung, die Bourquin für die Bildung des diuretischen Hormons in den corpora mammillaria gemacht hat, runden den Kreis anatomischer, pathologischer und klinischer Befunde, nach denen

Hinterlappen und die an Ganglienzellen reichen Partien am Boden des 3. Ventrikels eine funktionäre Einheit bilden.“ Trendelenburg bezeichnet auch die pars neuralis und den Mittellappen, den hinteren Anteil der Adenohypophyse als Einheit, da die nachgewiesenen Stoffe stets in beiden enthalten sind. Diesen beiden Ansichten kann man wohl entnehmen, daß, wenn dem Hinterlappen auch eine endokrine Funktion zuzukommen scheint, sie doch nicht ihm allein zukommt, und daß er in seiner Funktion zugleich auch auf die Adenohypophyse angewiesen ist. Seine Atrophie in unserem Falle ließe sich also wohl zwanglos erklären.

Ich bin bisher absichtlich auf einen Einwand nicht eingegangen, den man mit Recht geltend machen wird, ob denn ein Befund, wie der vorliegende, überhaupt denkbar ist. Ist es nicht überflüssig, das Fehlen der Hypophyse in unserem Falle überhaupt ernsthaft zu diskutieren, nachdem auf Grund langjähriger intensiver Forschungsarbeiten und Beobachtungen die eine Tatsache zum mindesten als unbestritten gelten kann, „daß die Hypophyse in ihrer Gesamtheit als ein unbedingt lebenswichtiges Organ betrachtet werden muß“? (Biedl). Gegen diesen Einwand wäre zunächst einmal einzuwenden, daß sich ebensowenig wie der Hypophysenbefund die Befunde an den übrigen endokrinen Organen in den Rahmen unserer Anschauungen einordnen lassen. Dabei läßt sich an der Richtigkeit dieser Befunde nicht zweifeln. Der hypoplastischen Schilddrüse hätte ein Zustand von Hypothyreoidismus zu entsprechen, wie etwa myxoedematöse Veränderung der Haut, Pulsverlangsamung, Amenorrhoe und geistige Stumpfheit. Nichts von dem in unserem Falle. Wie soll man die mächtige Hypertrophie der Nebennieren erklären? Könnte man nicht im Verein mit dem hypoplastischen Pankreas einen Diabetes mellitus für wahrscheinlich halten, wobei wir allerdings über die Beteiligung des Inselorgans an der Hypoplasie nichts Bestimmtes aussagen können. Alles dieses läßt sich ebensowenig erklären wie der Hypophysenbefund. Vor allem aber ist hinreichend bekannt, in wie engen korrelativen Beziehungen sämtliche endokrine Organe zueinander stehen. Danach könnten wir schon rein theoretisch einen normalen Hypophysenbefund in unserem Falle nicht erwarten. Eine Erklärung einer Veränderung an der Hypophyse würde jedoch denselben Schwierigkeiten begegnen wie die Erklärung des völligen Fehlens derselben. Nur ein normaler Hypophysenbefund ebenso wie normale Befunde an den übrigen endokrinen Organen hätten in unserem Falle erwartet werden müssen und hätten unseren Anschauungen entsprochen. Diese sind aber bestimmt nicht vorhanden. Somit wäre also ganz offensichtlich festgestellt, daß sich der gewohnte Maßstab auf unsere Befunde nicht anwenden läßt. Würde man damit aber nicht zugleich die Richtigkeit unserer heutigen Anschauung über Funktion und Lebensnotwendigkeit der endokrinen Drüsen in Zweifel stellen? Ich glaube nicht unbedingt. Wenn

ich allerdings für den vorliegenden Fall eine Sonderstellung in Anspruch nehmen möchte, so würde ich dieses Recht daraus herleiten, daß die Voraussetzungen, unter denen man zu den heutigen Anschauungen kam, und unter denen sie deshalb auch nur Geltung haben können, in unserem Falle fehlen. Unsere Auffassung von der Funktion der endokrinen Organe gründet sich auf tierexperimentelle Untersuchungen oder auf Beobachtungen an Menschen, bei denen es durch krankhafte Prozesse oder operative Eingriffe zur Veränderung von Organen kam, die fertig entwickelt und in den Lebensprozeß als wichtige funktionelle Faktoren eingeordnet waren. Von manchen Blutdrüsen ist uns auch bekannt, zu welchen Äußerungen und Krankheitsbildern ein angeborenes Fehlen bzw. angeborene Dysfunktionen derselben führen. Für die Hypophyse sind solche Fälle bisher noch nicht beschrieben. Im vorliegenden glaube ich, zum erstenmal einen solchen Fall zur Mitteilung bringen zu können.

Ich glaube, gegen die Annahme, daß es sich in unserem Fall um einen angeborenen Zustand handelt, dürften wohl keine ernsthaften Bedenken geltend gemacht werden können. Das Zustandsbild war bereits bei der Geburt deutlich ausgeprägt. Bei den uns bekannten Formen von hypophysären Wachstumsstörungen ist das nie der Fall, hier setzt das Leiden stets erst nach einer mehr oder weniger langen Zeit normaler Entwickung ein und weist dann gewöhnlich Zeichen typischer Progredienz auf. Außerdem ähnelt das Krankheitsbild in unserem Falle in keiner Weise irgendwie dem des hypophysären Infantilismus. Man hätte auch bei der Sektion irgendwelche Zeichen einer abgeklungenen Entzündung oder noch wahrscheinlicher einen Tumor, der zur Zerstörung der Hypophyse geführt hätte, finden müssen. Ganz besonders aber scheinen mir die Veränderungen an sämtlichen anderen endokrinen Organen dafür zu sprechen, daß es sich um einen angeborenen Zustand handelt, denn Veränderungen in diesem Ausmaß sind bei extrauterin entstandenen Leiden bisher nie beobachtet worden. Es fragt sich jedoch, ob sie bei intrauterin entstandenen zu erwarten sind und warum. Voraussetzung dafür würde zunächst einmal sein, daß den endokrinen Drüsen bereits während der foetalen Entwicklung eine selbständige Funktion zukommt. Das dürfte wohl mit ziemlicher Sicherheit feststehen. So zeigt sich z. B. bei Neugeborenen diabetischer Mütter eine Hyperplasie der Langerhansschen Inseln. Wird einer trächtigen Hündin das Pankreas entfernt, kommt es erst nach dem Werfen zum Ausbruch eines Diabetes. In beiden Fällen tritt also das kindliche Organ für das mütterliche ein. Ähnliche Beobachtungen sind bei Ausfällen anderer Drüsen gemacht. Von besonderem Interesse sind die experimentellen Resultate von Seitz. Dieser exstirpierte Muttertieren (Kaninchen) die Schilddrüse und anderen die Nebennieren. „Bei den Jungen der Tiere, welchen die Schilddrüse exstirpiert waren, ließ sich, wenn auch nicht regel-

mäßig, dann aber bei einem ganzen Wurf, eine Vergrößerung der Hypophyse, sowohl nach ihrem relativen Gewicht als auch nach der histologischen Beschaffenheit ihrer Zellelemente nachweisen, während bei den Jungen der Tiere, bei welchen ein Eingriff an den Nebennieren vorgenommen war, eine Vergrößerung der Thymus und eine auffällige Vergrößerung der Follikel in der Milz vielfach festzustellen war.“ Bekannt ist seit langem der Gehalt foetaler Nebennieren an Adrenalin, der Schilddrüse an Jod, des Pankreas an Insulin. Implantiert man infantilen Ratten die Hypophyse unreifer Neugeborener, weisen Scheiden und Ovarien die typischen Reifungserscheinungen auf. Also muß auch das Hypophyseninkret bereits vorhanden sein. Aus dem Vorhandensein dieser Hormone läßt sich wohl schließen, daß unter den endokrinen Organen während der foetalen Entwicklung bereits dieselben korrelativen Beziehungen bestehen, wie sie uns aus dem postnatalen Leben bekannt sind. Diese Annahme erscheint bewiesen durch eine Beobachtung von Kraus, die zugleich auch interessante Parallelen zu unserem Fall ziehen läßt. Kraus sezierte ein männliches Kind, das einige Zeit nach der Geburt gestorben war. Es fand sich bei demselben trotz gründlichster mikroskopischer Untersuchung keine Schilddrüse. Dagegen ragte die Hypophyse stark vergrößert aus der Sella hervor, und zwar war diese Vergrößerung hervorgerufen durch Wucherung chromophober Zellen, wie sie uns von der Athyreose her bekannt sind. Der Thymus wog 0,9 g statt normal 13 g, die Nebennieren wiesen das doppelte Gewicht normaler Nebennieren des Neugeborenen auf, hervorgerufen durch Verbreiterung der Rinde und abnorm starke Entwicklung und Frühreife der an chromaffinen Zellen reichen Marksubstanz. Ich werde auf diesen Fall noch zurückkommen, zunächst interessiert er uns nur insofern, als durch ihn wohl der sichere Beweis erbracht ist, daß bereits während der Foetalzeit eine Funktion und innige Wechselbeziehungen unter den endokrinen Organen bestehen. Zugleich scheint durch die hier wiedergegebene Feststellung eine andere für unseren Fall sehr wichtige Frage entschieden, daß nämlich bei Ausfall einer kindlichen Hormondrüse eine völlige Übernahme der Funktion durch die entsprechende mütterliche nicht stattfindet. Daß Inkrete von der Mutter auf das Kind übergehen, ebenso daß bei Ausfall mancher kindlichen Blutdrüsen der Übergang des fehlenden Hormons ein gesteigerter ist, dürfte wohl sicher feststehen. Für die Hypophyse scheint mir jedoch auch insofern noch ein Sonderfall vorzuliegen, als es für einen großen Teil ihrer Hormone, besonders allerdings der Hinterlappenhormone, höchst unwahrscheinlich ist, daß sie ins Blut abgegeben werden. „Man muß zu der Meinung kommen, daß die Hormone in die Substanz des Zentralnervensystems selbst sezerniert bzw. dort am Ort ihrer Wirkung gebildet werden“ (Lichtwitz). Dann wäre natürlich an einen Ersatz dieser fehlenden kindlichen Hormone durch die mütterlichen nicht zu

denken. Außerdem unterliegt die mütterliche Hypophyse, der Vorderlappen, bekanntlich während der Schwangerschaft einer weitgehenden Veränderung und Größenzunahme, die sich nicht gleichmäßig auf ihre einzelnen Elemente erstreckt, sondern in einer starken Vermehrung und Hypertrophie der Hauptzellen besteht, während die übrigen Zellen, besonders die eosinophilen, an Zahl und Volumen sehr zurückgehen. Als Ausdruck dieser Veränderung sieht man die starke Ausschwemmung von Schwangerschaftshormonen an, die nach Zondek „spezifische für den foetalen Organismus bestimmte Aufbauhormone sind". Jedoch ist in dieser Tätigkeit der mütterlichen Hypophyse keine Substitution oder Unterstützung der foetalen Hypophyse zu erblicken. Der foetalen Hypophyse kommt, dem histologischen Bild nach zu urteilen, innerhalb des foetalen Organismus wahrscheinlich die normale Funktion zu. Deshalb wird bei Ausfällen der foetalen Hypophyse die spezifisch veränderte mütterliche Hypophyse kaum in der Lage sein, die Funktion der kindlichen mit zu übernehmen, wie wir das etwa bei der Schilddrüse häufig beobachten können, wobei dann das Krankheitsbild erst nach der Geburt zum Ausbruch kommt. Der Hypophysenausfall wird sich intrauterin schon äußern.

Es fragt sich nun, warum in solchem Falle ein anderes Krankheitsbild zu erwarten sein soll, wie die uns aus dem postnatalen Leben bekannten. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen intrauterinem und extrauterinem Leben liegt darin, daß der Organismus extrauterin sämtliche Lebensvorgänge selbständig und unabhängig bestreiten muß, dagegen während der intrauterinen Entwicklung der mütterliche Organismus dieselben weitgehend übernimmt. Während im ersten Falle der Ausfall eines wichtigen Organes, wie etwa der Hypophyse, deshalb sofort zu schweren Störungen im ganzen Körperhaushalt führen muß, bleibt derselbe intrauterin im wesentlichen unbeeinflußt, es handelt sich gewissermaßen um eine Krankheit im gesunden Körper. Der Ausfall der Hypophyse wird sich nur so weit bemerkbar machen, als das kindliche Organ bereits aktiv und selbständig in den Lebens- und Aufbauprozeß eingeschaltet ist. Daß das bei den endokrinen Drüsen der Fall ist, haben wir gesehen. Es wird also in unserem Falle zu einer Störung der korrelativen Beziehungen zwischen denselben gekommen sein. Nun ist uns durch viele Beobachtungen bekannt, daß der Körper bis zu einem bestimmten Grade und unter bestimmten Bedingungen in der Lage ist, sich den durch Funktionsstörungen einer Hormondrüse veränderten Verhältnissen anzupassen; während z. B. ein plötzlicher Hypophysenausfall fast stets tödlich endet oder zu allerschwersten Cachexien führt, ist das Bild ein ganz anderes, wenn der Ausfall allmählich eintritt. Das Bild ist ein anderes während der Wachstumsperiode und nach abgeschlossenem Wachstum. Wieviel günstiger müssen die Verhältnisse jedoch liegen, wenn sich ein solcher Prozeß während der intra-

uterinen Entwicklung abspielt. Dem foetalen Organismus ist einige Monate Zeit gegeben, sich ungestört der Ausbesserung des Schadens zu widmen, und er wird denselben soweit wie eben möglich zu reparieren und zu kompensieren trachten. Dabei kann er noch über die ungeheuren Energien verfügen, die ihm nur zur Zeit der intrauterinen Entwicklung in diesem Maße zur Verfügung stehen. Die Kompensierung wird in den Grenzen, die natürlich gezogen sind, unter diesen Umständen eine optimale sein. Nur so glaube ich, wird man sich den vorliegenden Fall vielleicht erklären können.

Im folgenden möchte ich den Versuch machen, einen Weg anzuzeigen, auf dem mir ein Verständnis der vorliegenden Befunde vielleicht möglich erschiene. Man könnte auf dem Standpunkt stehen, daß es in unserem Falle keinen Zweck hat, die physiologischen Zusammenhänge zu erörtern, da die anatomischen Grundlagen durchaus nicht eindeutig geklärt sind und sich auch nicht mehr klären lassen werden. Damit würde man jedoch meiner Ansicht nach eine Möglichkeit aus der Hand geben, einen Einblick in Zusammenhänge zu bekommen, die zum größten Teil noch völlig ungeklärt sind und zu deren Erkenntnis man jeden Fall heranziehen muß, der in dieses Gebiet gehört, sollte er auch nur eine Richtung andeuten, in der weitere Aufklärungen vielleicht zu erwarten sind. Denn trotz der großen Fortschritte, die in den letzten Jahren auf dem Gebiete der endokrinen Forschung gemacht wurden, läßt es sich doch nicht leugnen, daß es sich dabei im wesentlichen nur um Einzelergebnisse handelt, deren komplizierte Zusammenhänge noch unbekannt sind. Gerade die endokrine Forschung hat besonders eindringlich gezeigt, wie die kleinste Störung innerhalb dieses Systems die nachhaltigsten Folgen auf den ganzen Organismus hat und ein Individuum nicht nur körperlich, sondern auch seelisch vollkommen umstimmen kann. Um den komplizierten Zusammenhängen näher zu kommen, ist eine sorgfältige Auswertung aller Fälle mit endokrinen Störungen erforderlich. In diesem Zusammenhang scheint mir der vorliegende Fall von erheblichem Wert zu sein, da ein solches mit größter Wahrscheinlichkeit auf endokriner Basis entstandenes Krankheitsbild bisher noch nicht beobachtet wurde und gewissermaßen als ein Experiment der Natur angesehen werden kann, das sich auf künstlichem Wege nie nachahmen lassen wird. Es muß natürlich einer berufeneren Hand vorbehalten bleiben, sämtliche Möglichkeiten dieses Falles erschöpfend zu behandeln. Andererseits gehört es jedoch zur Aufgabe meiner Arbeit, nach Kräften zu versuchen, die Richtigkeit der anatomischen Befunde, soweit das durch theoretische Erwägungen möglich ist, zu erhärten. Unter diesem Gesichtspunkt möge man es verstehen, wenn ich im folgenden meine eigenen Ansichten über die physiologischen Zusammenhänge der endokrinen Organe bringe, wie sie sich aus den vorliegenden Befunden ergeben würden.

Um eine klare Basis für die folgenden Überlegungen zu haben, möchte ich ein völliges Fehlen der Hypophyse zugrunde legen, obgleich das ja für den Vorderlappen nicht einwandfrei erwiesen ist. Eine stark beschränkte Funktion derselben, mit der unbedingt zu rechnen ist, würde jedoch meiner Meinung nach zu keinen wesentlich anderen Folgerungen führen. Den Ausfall des Hypophysenhinterlappens möchte ich unberücksichtigt lassen, da seine Tätigkeit, wie vorne bereits ausgeführt, keine für ihn allein spezifische zu sein scheint und deshalb zu keinen Ausfallserscheinungen geführt zu haben brauchte. Wesentlich ist der Ausfall des Vorderlappens. Wenn sein Ausfall in unserem Falle nicht die Erscheinungen gemacht hat, die man erwarten sollte, so läßt sich das nur durch ausgleichende kompensatorische Maßnahmen des Organismus erklären. Diese Maßnahmen mit den Veränderungen der übrigen endokrinen Drüsen in Zusammenhang zu bringen, erscheint wohl selbstverständlich. Im folgenden soll desahlb versucht werden, die Frage zu beantworten:

Wie wäre eine Kompensierung des Hypophysenvorderlappenausfalls im vorliegenden Falle denkbar?

Bei der Betrachtung der endokrinen Drüsen in unserem Falle fällt sofort die enorme Hyperplasie der Nebennieren in die Augen. Da wir von vornherein vermuten werden, daß die kompensatorische Tätigkeit mit einer Hypertrophie bzw. Hyperplasie der kompensatorisch tätigen Organe einhergehen wird, so werden wir sofort an die Nebennieren denken. Ich möchte deshalb die obige Frage präzisieren, indem ich sie dahin formuliere:

Unter welchen Voraussetzungen könnte man in der Hyperplasie der Nebennieren eine kompensatorische Maßnahme des Organismus für den Ausfall des Hypophysenvorderlappens erblicken?

Man wird am besten damit beginnen, daß man Nebennieren und Hypophysenvorderlappen hinsichtlich ihrer Funktion einem Vergleich unterzieht. Dabei sei vorausgeschickt, daß dahingestellt bleiben muß, wie weit die einzelnen Organfunktionen ineinander übergreifen.

Der Hypophysenvorderlappen ist bereits eingehend erforscht. Danach steht sicher fest sein spezifischer Einfluß

a) auf das Wachstum (Evanssches Wachstumshormon),
b) auf die Genitalfunktion (Prolan A und B, Zondek und Aschheim),
c) auf den Stoffwechsel (thyreotropes Hormon, Hormothyrin-Paal, wahrscheinlich auch Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel).

Bezüglich der Nebennieren sind unsere Kenntnisse, abgesehen vom Adrenalin, dem Hormon des Nebennierenmarkes, noch weniger fundiert, wohl nicht zum wenigsten deshalb, weil uns die Tierexperimente wegen der Tödlichkeit jedes größeren Eingriffes im Stiche

lassen. Die Ansichten über die Funktion der Nebennierenrinde stützen sich bisher deshalb hauptsächlich auf klinische Beobachtungen. Durch die Beobachtung bei Nebennierenrinden-Adenomen bzw. Atrophie der Nebennieren darf als gesichert gelten der spezifisch fördernde Einfluß der Nebennieren

a) auf das Wachstum (Rinde),
b) auf die Genitalfunktion (Rinde),
c) auf den Stoffwechsel (Mark, Adrenalin).

Wie weit sich diese Trennung in Rinde und Mark streng durchführen läßt, kann hier natürlich nicht entschieden werden. Es besteht also ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennieren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und in diesem Maße nur zwischen diesen beiden. Die übrigen innersekretorischen Drüsen will ich später noch heranziehen. Zunächst möchte ich mich trotz der engen Beziehungen sämtlicher Blutdrüsen untereinander nach Möglichkeit auf Hypophyse und Nebennieren beschränken. — Trotz der gleichen Richtung der Wirkung der beiden Organe bestehen doch gewisse Differenzierungen in der Qualität. Diese werden sich am besten aus einem Vergleich der Krankheitsbilder ergeben, die sich bei Dysfunktion der beiden Drüsen finden.

		Vor Abschluß des Wachstums	Nach Abschluß
Hypofunktion	Hypoph.	Hypophysärer Zwergwuchs	Simmondsche Cachexie, Dystrophia adiposo-genitalis (Froehlich).
	N.N.	Kaum bekannt	Addison'sche Krankheit.
Hyperfunktion	Hypoph.	Gigantismus	Akromegalie.
	N.N.	Pubertas praecox	Hirsutismus.

Wenn wir die Ausfallserscheinungen beider Drüsen nebeneinander halten, so fehlt uns das dem hypophysären Zwergwuchs entsprechende Krankheitsbild der Nebenniere. Ausfälle der Nebennieren im Kindesalter scheinen bisher nicht beobachtet worden zu sein. Genauer unterrichtet sind wir über die Ausfälle beider Drüsen nach abgeschlossenem Wachstum. Die Froehlichsche Krankheit könnte man als die leichtere, sich langsamer entwickelnde Form des Hypophysenvorderlappenausfalls bezeichnen, die Simmondsche Cachexie als die schwere, sich plötzlicher entwickelnde Form. Beide Formen gehen ineinander über. — Zwischen Simmondscher und Addisonscher Krankheit besteht eine ausgesprochene Ähnlichkeit. Abgesehen von der Hautpigmentierung beim Addison sind beiden fast alle Züge gemeinsam (in ausgesprochenen Fällen). Schwere Cachexie, Apathie, Schwindelanfälle, Muskelatrophie, Genitalatrophie, Hypotonie, Hypoglykämie, Verdauungsstörungen, Senkung des Grundumsatzes sind charakteristisch für

beide Erkrankungen. Der Simmondschen Cachexie geht häufig eine hochgradige Fettsucht voraus (Grafe), aber auch beim Addison sehen wir Fälle, bei denen sich längere Zeit ein erhebliches Fettpolster erhält (Domarus). Der Simmondschen Cachexie liegt eine Zerstörung des Hypophysenvorderlappens durch Tumor, Entzündung oder Blutung, der Addisonschen Krankheit eine Zerstörung der Nebennieren meist auf tuberkulöser oder luetischer Basis zugrunde. — Weniger Ähnlichkeit wie diese beiden Krankheitsbilder weisen die Formen von Hyperfunktion der beiden Organe auf. Gigantismus und pubertas praecox bieten ein ziemlich verschiedenes Bild. Im ersten Falle verstärktes Längenwachstum der Extremitäten, das jedoch zur gewohnten Zeit zum Abschluß kommt, ebenso wie die Pubertät, wenn auch nicht selten ein Zurückbleiben der Genitalien beobachtet wird und ein psychischer Infantilismus. Bei der pubertas praecox außerordentlich beschleunigtes Wachstum, vorzeitiges Auftreten der Knochenkerne, aber auch vorzeitiger Schluß der Epiphysenkerne, verfrühtes Auftreten der Keimdrüsenfunktion und vorzeitige Entwicklung des Geschlechtsapparates. Die geistige Entwicklung entspricht dem Alter. Gewöhnlich werden solche Kinder später von normalen Kindern im Wachstum überholt (Falta). Das ähnliche beider Krankheitsbilder ist das verstärkte Wachstum, das jedoch in einem Fall langsam verläuft und über das normale Ziel hinausschießt, im anderen Falle stürmisch und das Ziel nicht erreicht. — Näher stehen sich die Erscheinungen bei Akromegalie und Hirsutismus. Die für die Akromegalie typische, durch periostale Wucherung der Knochen und Vergrößerung der Weichteile hervorgerufene Veränderung der Akra tritt beim Hirsutismus nicht auf, doch kommt es hier zu einer allgemeineren Vergröberung der Proportionen. Die auffällige Behaarung am ganzen Körper ist beim Hirsutismus stärker ausgeprägt. In beiden Fällen kommt es zum Aufhören der Geschlechtsfunktionen, beim Hirsutismus gewöhnlich zum Umschlagen in den heterosexuellen Typ. Ebenso ist beiden Krankheiten eine auffallende psychische Alteration gemeinsam, die sich meist in Apathie und geistiger Abstumpfung äußert. Bei der Akromegalie sei noch die häufig auftretende Glykosurie erwähnt (40% nach Borchard).

Vergleichen wir die Gegenüberstellung von Hypo- und Hyperfunktionszuständen beider Organe miteinander, so müssen wir feststellen, daß bei den Hyperfunktionserscheinungen bei weitem nicht die Ähnlichkeiten vorliegen, wie bei den Hypofunktionserscheinungen. Dazu muß jedoch festgestellt werden, daß die Form, die wir als Hypophysen- bzw. Nebennierenhyperfunktion bezeichnet haben, diesen Namen streng genommen nicht verdienen, besonders bei der Hypophyse. Akromegalie und in den meisten Fällen auch der Gigantismus gehen aus von einem eosinophilen Adenom der Hypophyse. Bei den anatomischen Verhältnissen dieser Drüse ist jedoch notwendig, daß ein solcher Tumor zugleich verdrängend auf seine

Umgebung wirkt und somit, abgesehen von den Druckwirkungen auf den Boden des 3. Ventrikels mit seinen wichtigen Stoffwechselzentren, die übrigen Anteile der Hypophyse, also in erster Linie die basophilen Zellen und die Hauptzellen, zum Schwund bringt. Erdheim bezeichnet deshalb die Akromegalie als einen „Partialhyper- und Partialhypopituitarismus". Reine Formen von Hyperpituitarismus, beruhend auf einer Hyperplasie des ganzen Organes, finden wir gar nicht und dürften für die Hypophyse auch kaum denkbar sein. Wir können uns deshalb auch kein Bild darüber machen, zu welchen Erscheinungen ein solcher Zustand führen würde. Vielleicht würden sie mit denen bei Hyperfunktionen der Nebennieren größere Ähnlichkeit haben. — Bei den Nebennierenadenomen, auf welche die für Hyperfunktion der Nebennieren beschriebenen Krankheitsbilder zurückzuführen sind, sind wir schon eher berechtigt, von Hyperfunktion zu sprechen, allerdings nur von Hyperfunktion der Rinde, des Interrenalsystems, nicht des Markes, des Adrenalsystems. Wenn auch beide sicherlich eine enge Einheit darstellen, so gehen sie doch entwicklungsgeschichtlich aus verschiedenen Anlagen hervor und es kann mit Bestimmtheit gesagt werden, daß der Einfluß der Nebennieren auf Wachstum und Genitalentwicklung an die Nebennierenrinde gebunden ist. Dieselbe weist in ihrem Aufbau lange nicht die scharfe Differenzierung in einzelne Zellformen auf wie etwa die Hypophyse, die Adenome der Nebennieren, die zu den beschriebenen Äußerungen führen, lassen sich in ihrer Struktur kaum von der Rinde unterscheiden. Man kann diese Fälle deshalb wohl einer Hyperplasie und Hyperfunktion der Nebennierenrinde gleichsetzen, zumal auch bei wirklichen Hyperplasien der Nebennierenrinde dieselben Folgezustände beobachtet sind. Eine Zerstörung der Marksubstanz wird, soweit ich den Beschreibungen entnehmen konnte (Mathias), nie beobachtet, ebensowenig die in solchem Falle zu erwartenden Ausfallserscheinungen. Wir sehen hieraus also, daß vielleicht von einer Hyperfunktion der Nebennieren, jedoch bestimmt nicht der Hypophyse gesprochen werden kann, was bei einem Vergleich der beiden Zustände berücksichtigt werden muß. Trotzdem liegen gewisse Ähnlichkeiten beider Krankheitsbilder vor, wenn auch nicht in dem Maße, wie das bei der Gegenüberstellung der Addisonschen und Simmondschen Krankheit der Fall ist. Bei diesen beiden Erkrankungen handelt es sich wirklich in jedem Fall um eine gleichmäßige, alle Elemente betreffende Zerstörung der Drüsen. Die Ähnlichkeit oder man kann fast sagen Gleichheit der Ausfallserscheinungen ist deshalb äußerst auffallend.

Sie könnte jedoch verständlich erscheinen, wenn wir das Verhältnis der Hypophyse zu den übrigen endokrinen Drüsen, also auch der Nebenniere berücksichtigen, denn „der glanduläre Teil der Hypophyse ist anderen inkretorischen Drüsen übergeordnet" (Lichtwitz). Zu den der Hypophyse untergeordneten Drüsen ge-

hören außer den Nebennieren, soweit uns bisher bekannt, in erster Linie die Schilddrüse und die Keimdrüse. Doch kommen die Erscheinungen beim Ausfall dieser beiden letzten Drüsen denen bei Ausfall des übergeordneten Zentrums, der Hypophyse, bei weitem nicht so nah wie die Ausfallserscheinungen der Nebennieren. Der Keimdrüsenausfall bedingt sogar ein gänzlich verschiedenes Bild. Den Nebennieren scheint demnach unter den von der Hypophyse abhängigen Organen eine besonders bedeutsame Rolle zuzukommen. Daß den Nebennieren außerordentliche Energien innewohnen, erkennen wir besonders deutlich an dem Krankheitsbild der Pubertas praecox. Bei dieser Erkrankung hat die Nebenniere die Kräfte der Rindensubstanz durch den hormonaltätigen Tumor ins Pathologische gesteigert. Den Erfolg könnte man als überstürzten Ablauf des ganzen Lebensprozesses bezeichnen. Es ist klar, daß den Nebennieren diese enormen Kräfte nicht nur pathologischerweise zukommen, sondern daß sie auch normalerweise vorhanden sind. Sie dürften unter normalen Umständen unter dem regulierenden Einfluß der Hypophyse stehen. Wenn also deren stimulierende Wirkung auf die Nebennieren ausfällt, wie etwa bei der Simmondschen und Froehlichschen Krankheit oder dem hypophysären Zwergwuchs, dann wird die Funktion der Nebennieren eine stark geringere sein. Wenn jedoch der Einfluß der Hypophyse steigt, so wird es auch zu einer Steigerung der Nebennierenfunktion kommen, die allerdings in der Leistungsfähigkeit dieser Drüsen ihre Grenzen findet. Sie dürfte während der Wachstumsperiode nicht so groß sein, um die der sexuellen Entwicklung während dieser Zeit entgegenstehenden Kräfte (Thymus, Epiphyse?) zu überwinden. Die Steigerung der Nebennierenfunktion kann sich deshalb nur im Wachstum äußern. Dadurch könnte man sich das von der Pubertas praecox so verschiedene Bild entstanden denken, bei der alle Schranken überwunden werden. Anders nach abgeschlossenem Wachstum (Hirsutismus — Akromegalie). Hier steht dem Einfluß der gesteigerten Nebennierenfunktion hauptsächlich die Genitalsphäre offen, jedoch statt einer Steigerung sehen wir hier gewöhnlich ein Verlöschen der Genitalfunktion. Das könnte man jedoch dadurch erklären, daß die Keimdrüsentätigkeit gewissermaßen in den ihr im Übermaß zuströmenden Anregungsstoffen erstickt. Dazu würde die Beobachtung passen, daß wir bei der Akromegalie häufig dem Verlöschen der sexuellen Funktion eine gesteigerte Tätigkeit vorausgehen sehen. Die gesteigerten Wachstumskräfte aber könnten sich nach abgeschlossenem Wachstum nur in beschränktem Maße Luft machen, beim Hirsutismus in einer allgemeinen Vergröberung der Proportionen, bei der Akromegalie in dem Wachstum der gipfelnden Teile. — Auch die anatomischen Befunde könnte man für diese Auffassung anführen. Es wird von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen, daß man bei Akromegalie häufig eine Zunahme der Nebennierenrinde beobachten kann (Biedl,

Falta). Erwähnt sei auch der Nebennierenbefund bei Kastraten, bei der wir eine Zunahme der eosinophilen Zellen der Hypophyse beobachten, auch dabei nimmt die Nebennierenrinde zu (Biedl). Andererseits kommt es bei einem Hypophysenausfall in der Kindheit zu einem Stehenbleiben der Nebennieren in der Entwicklung. Auch sind bei der Simmondschen Cachexie Rückbildungserscheinungen der Nebennierenrinde (Lichtwitz, Falta) nachgewiesen.

Die innigen Zusammenhänge von Hypophysen und Nebennieren sind bisher vielleicht zu wenig betont. Bei der hervorragenden Rolle, die den Nebennieren unter den von der Hypophyse beeinflußten endokrinen Drüsen zukommt, dürfte ihnen bei dem Zustandekommen des Krankheitsbildes bei hypophysären Erkrankungen ein besonderer Anteil zukommen. Schon die von keiner Seite bezweifelte, durch tierexperimentelle Untersuchungen immer wieder bestätigte unbedingte Lebensnotwendigkeit der Nebennieren, und zwar der Nebennierenrinde, weist auf ihre besondere Bedeutung hin. Gerade die Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Nebennieren und Hypophyse könnte vielleicht manche Erscheinungen unserem Verständnis näher bringen.

Im folgenden möchte ich zunächst auf einige tierexperimentelle Ergebnisse hinweisen. Erwähnt wurde bereits der Befund bei Kastraten. Damit vergleichen möchte ich den Befund bei Tieren, denen versucht wurde, die Nebennieren zu exstirpieren (Yasuda). Bei Tieren, die diesen Eingriff einige Zeit überlebten, wahrscheinlich weil kleine Reste der Rinde zurückgeblieben waren, zeigte sich der nachstehende Befund:

Exstirp.	Hypophyse	Nebennieren	Keimdrüse	Schilddrüse
Keimdr.	Zunahme der Eosinoph.	Zunahme der Rinde	—	Hypotrophie
N.N.	Zunahme der Hauptzellen Rückgang der Eosinoph.	—	Atrophie	Kein eindeutiger Befund
Thyreoid.	Auftreten thyreotroper Zellformen	Befunde nicht eindeutig	Atrophie	—
Hypoph.	—	Hypotrophie der Rinde	Atrophie	Hypotrophie

Der Befund der Nebennierenexstirpation scheint mir besonders auffallend. Es vermehren sich die Hauptzellen der Hypophyse, die Eosinophilen gehen zurück, zugleich kommt es zu einer Atrophie der Genitalien und Aufhören der Funktion. Sollte man nicht bei einem Aufhören der Genitalfunktion eine Vermehrung der Eosinophilen erwarten analog der Beobachtung bei Kastration? Denn diese Zustände sind sich doch im Endeffekt gleich. Dagegen

beobachten wir sogar ein Schwinden der Eosinophilen, eine Schrumpfung. Warum setzt der „Hypophysenvorderlappen, der Motor des Sexualapparates“ (Zondek), in diesem Falle nicht ein? Dabei ist er nicht etwa untätig, es vermehren sich ja auffällig die Hauptzellen. Diese Verhältnisse lassen sich vielleicht dadurch erklären, daß die Nebennierenrinde zwischen Hypophyse und Keimdrüsen eingeschaltet ist. Das „übergeordnete, das allgemeine, das geschlechtsunspezifische Sexualhormon“ (Zondek) der Hypophyse greift nicht an den Keimdrüsen direkt an, sondern an den Nebennieren und diese leiten den Reiz an die Keimdrüsen weiter. Man wird einwenden, daß man dann jedoch bei Ausfall der Nebennierenrinde als des den Keimdrüsen direkt übergeordneten Organs dieselbe Reaktion der Hypophyse erwarten müßte, wie bei Ausfall der Keimdrüsen. Nun ist aber die Wirkung auf die Keimdrüsen nur eine Partialfunktion der Nebennieren, daneben fällt ihnen noch eine andere und lebenswichtigere Aufgabe zu, die Steuerung des Wachstums und, was wohl das wesentlichste ist, ein wichtiger Einfluß auf den Stoffwechsel. Diese Funktionen der Nebenniere dürfte doch wahrscheinlich auch von der Hypophyse gesteuert werden und ich möchte fast annehmen, daß bei dieser Aufgabe die Hauptzellen der Hypophyse eine wichtige Rolle spielen. Daher die Zunahme dieser Zellen bei Exstirpation der Nebennieren, um die lebensbedrohlichen Ausfälle der Nebennieren zu stimulieren. Das wäre in Analogie zu setzen mit dem Auftreten von thyreotropen Zellformen bei Ausfall der Schilddrüse, der Vermehrung der Eosinophilen bei Ausfall der Keimdrüse. Ebenso ließe sich ein vermehrtes Auftreten der die Nebennieren stimulierenden Zellen der Hypophyse, der Hauptzellen, bei Nebennierenausfall (Stoffwechsel) erklären.

Dieser Annahme würde jedoch die herrschende Ansicht entgegenstehen. Eine starke Vermehrung der Hauptzellen ist nämlich das Charakteristikum der Schwangerschaftshypophyse. Diese Vermehrung wird in direkten Zusammenhang gebracht mit der stark erhöhten Produktion der Sexualhormone während der Schwangerschaft. Die Berechtigung dieser Auffassung ist jedoch bis heute noch nicht erbracht. Daß die Vorderlappenveränderung mit der Hormonproduktion zusammenhängt, wird keiner bezweifeln. Die Berechtigung, die Hauptzellen als Produzenten dieser Hormone anzunehmen, scheint jedoch sehr fraglich. Zunächst erscheint es unwahrscheinlich, daß eine Funktion, die normalerweise mit ziemlicher Sicherheit den Eosinophilen zuzuschreiben ist (Kraus), die Produktion des Prolans A und B, in der Schwangerschaft von anderen Zellen übernommen werden sollte. Dann müssen Beobachtungen außerordentlich stutzig machen, wie die von Bacon, Rosthorn und Phillipp, daß nämlich Implantationen von Schwangeren-Hypophysen keine oder kaum irgendwelche Reifungserscheinungen an den Ovarien infantiler Mäuse auslösten. Man sollte doch eine

enorm gesteigerte Reaktion erwarten (was nach Trendelenburg übrigens auch für die Hypophyse schwangerer Tiere der Fall sein soll). Jedoch wird die obige Tatsache neuerdings auch von Zondek bestätigt. Am meisten muß aber auffallen die Inaktivität der kindlichen Hypophyse. Wenn die mütterliche Hypophyse eine derartige Mehrarbeit im Interesse des Kindes leistete, dann könnte man wohl erwarten, daß ihr diese Aufgabe von der kindlichen Hypophyse durch tätige Mitarbeit erleichtert würde. Dabei ist es nur schwer möglich, bei Implantation derselben auf infantile Mäuse eine Reaktion auszulösen. Man sollte außerdem dieselbe Veränderung wie bei der mütterlichen Hypophyse auch bei der kindlichen erwarten. Alles das spricht gegen die Produktion von Schwangerschaftshormonen durch die Hypophyse.

Mit viel größerer Wahrscheinlichkeit kann man meiner Meinung nach die Nebennieren mit der Produktion der Schwangerschaftshormone in Verbindung bringen. Die Nebennierenrinde weist in der Gravidität eine starke Hypertrophie auf, welche in erster Linie die Rinde betrifft, in geringerem Grade auch das Mark (Biedl). Ohne Frage entspricht dieser Hypertrophie eine Hyperfunktion. Es ist damit zu rechnen, daß sie in der Schwangerschaft dem kindlichen Organismus zum Aufbau dient. Daneben beobachten wir auch eine leichtere Vergröberung der Proportionen der Schwangeren, was sich unschwer auf die gesteigerte Nebennierentätigkeit beziehen ließe, allerdings auch hypophysär bedingt sein könnte. Was jedoch ganz besonders auf die Nebennieren hinweist, ist die mächtige und frühzeitige Entwicklung der kindlichen Nebennieren, welche bereits am Ende des dritten fötalen Monats die Verhältnisse aufweisen, die den fertigen Organen zukommen. Die Nebennieren sind zu dieser Zeit größer als die Nieren. Beim Neugeborenen ist das Verhältnis 1:3, bei Erwachsenen 1:28. Diese Zahlen sprechen für die enorme Bedeutung, die den Nebennieren für den Aufbau des Kindes zukommt. Die Tätigkeit der kindlichen Nebennieren während der intrauterinen Entwicklung ist zwar noch kaum bekannt. Aber es spricht doch alles dafür, daß es die Rindenfunktion ist, die für den kindlichen Aufbau eine so wichtige Rolle spielt. Man könnte sich vorstellen, daß beim Beginn der Schwangerschaft die mütterlichen Nebennieren allein den Bedarf an diesen Aufbaustoffen bestreiten und daß diese Aufgabe im weiteren Verlauf mehr und mehr auf die kindlichen Nebennieren übergeht, so daß diese nach Abschluß der Entwicklung in der Lage sind, selbst den notwendigen Bedarf zu decken. Der kindlichen Nebenniere können wir diese Aufgabe zutrauen, der kindlichen Hypophyse wohl kaum. Übrigens scheint es schon kurz vor Ende der Schwangerschaft zu einem vorläufigen Abschluß der kindlichen Entwicklung gekommen zu sein. Das rasende Tempo der Entwicklung wird gestoppt, zugleich kommt es zu einer Drosselung der übersteigerten Nebennierentätigkeit im Dienste des Aufbaus des Organismus und zu einer An-

passung der kindlichen Nebennieren an die extrauterinen Bedürfnisse. Damit könnte man vielleicht die strukturellen Veränderungen der kindlichen Nebennieren während des letzten Schwangerschaftsmonats und während des ersten Lebensjahres erklären.

Die Ansicht von der Schwangerschaftstätigkeit der mütterlichen Nebennieren würde auch die gleichsinnige Veränderung der Hypophyse bei epinephrektomierten Tieren und bei Schwangeren erklären können, die zuerst widersinnig erscheinen könnte. Denn im ersten Falle liegt ja ein Ausfall der Funktion der Nebennieren vor, im zweiten Falle aber doch eine Überfunktion. Der Ertrag dieser Überfunktion würde jedoch nicht dem mütterlichen Organismus zugute kommen, sondern dem kindlichen. Die auslösende Ursache ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht die Hypophyse, sondern das Ei, das vom Augenblick der Einbettung im Uterus an einen starken Reiz auf die mütterlichen Nebennieren ausübt und sich dieselben für seinen Aufbau dienstbar macht. Das bedeutet einen gewaltsamen Eingriff in die Rechte und Lebensnotwendigkeiten des mütterlichen Organisums, in dem die Nebennieren eine äußerst wichtige Rolle spielen. Der mütterliche Organismus setzt deshalb den vom Ei ausgehenden Einflüssen seine eigenen Kräfte entgegen. Die Vermehrung der Hauptzellen würde deshalb als ein Eintreten der Hypophyse für die Forderungen des mütterlichen Organismus an die Nebennieren aufzufassen sein.

Es fragt sich nun, ob andere Beobachtungen, die wir während der Schwangerschaft und unter normalen Verhältnissen machen, nicht dieser Ansicht entgegenstehen. Es seien nur einige wichtige herausgegriffen. Zunächst die Aschheim-Zondek-Reaktion. Die Gleichheit der Wirkung von Vorderlappenimplantation (wohlgemerkt Vorderlappen Nichtschwangerer) und Injektion von Schwangerenurin auf die Ovarien infantiler Mäuse (Follikelreifung, corp. lut. Bildung) hat dazu geführt, die Schwangerenhormone mit den Hypophysenvorderlappenhormonen zu identifizieren. Eine Reindarstellung der wirksamen Stoffe ist jedoch noch nicht gelungen, erst dadurch könnte der strikte Beweis erbracht werden. Die gleiche Wirkung aber ist keineswegs beweisend, sie kann ebensogut von dem übergeordneten Hormon wie von dem untergeordneten Hormon erwartet werden. Wie also beispielsweise das thyreotrope Hormon des Vorderlappens die gleiche Wirkung hat wie die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen, falls die Schilddrüse imstande ist, auf die thyreotropen Hormone zu reagieren, so können wir auch von den Schwangerenhormonen die gleiche Wirkung erwarten, wenn sie nicht aus der Hypophyse, sondern aus den Nebennieren stammen (wobei wir im folgenden noch darauf eingehen, ob die Nebennierenhormone denn überhaupt das Wirksame sein müssen). Und ebenso wie eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit nicht unbedingt von der Hypophyse ausgelöst zu werden braucht, ebensowenig braucht eine gesteigerte Nebennierentätigkeit von ihr ausgelöst zu

werden. In der Schwangerschaft würde die Überfunktion der Nebennieren von dem Ei und der Placenta ausgelöst werden. Damit würde sich auch erklären lassen, daß von implantiertem Placentagewebe die Aschheim-Zondek-Reaktion in noch höherem Maße als von Vorderlappenimplantation ausgelöst wird. Denn einmal wird die Placenta als Wurzel der Frucht alle Hormone aus dem mütterlichen Blut in sich aufsaugen, dann wird sie aber auch noch einen Stoff abgeben, der die Produktionsstelle, die Nebennieren, zu weiterer Tätigkeit antreibt. Man nimmt also bei der Implantation von Placentagewebe die Ovarien der infantilen Tiere gewissermaßen unter zwei Feuer, ein direktes und ein indirektes, und steigert dadurch die Wirkung.

Nun wäre es jedoch eigenartig, wenn die Frucht zu ihrem Aufbau an Hormonen in erster Linie Sexualhormone benötigte. Das ist auch nicht der Fall. Bereits 1930 wurde von Falta darauf hingewiesen, daß „das aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnene Praehormon sowohl die Wirkung auf den Stoffwechsel, wie auf das Wachstum, wie auf die Genitalsphäre, also alle Kardinalwirkungen, die man dem Hypophysenvorderlappen bisher zuschrieb, besitzt". Hofbauer warnt neuerdings vor dem Gebrauch von aus Placenta hergestellten Vorderlappenpräparaten, weil in Tierversuchen Vergrößerung des Herzens auf das Doppelte, Vergrößerung sämtlicher Eingeweide und schwere Gesundheitsstörungen beobachtet wurden. Wehefritz berichtete vor kurzem, daß es ihm gelungen sei, das Evanssche (?) Wachstumshormon aus dem Schwangerenharn durch Aufladen auf Tierkohle zu extrahieren. Die Wachstums- und Stoffwechselhormone werden überhaupt das Wesentliche in den hormonalen Stoffen des Schwangerenurins und der Placenta sein. Diese wurden nur deshalb erst später nachgewiesen, weil uns für diese Hormone nicht so überzeugende und sichtbare Testobjekte zur Verfügung stehen wie für die Sexualhormone. Als Produzenten dieser Hormone die Nebennieren zu vermuten, würde durchaus mit unseren Kenntnissen von der Funktion der Nebennieren in Einklang zu bringen sein. Höchst unwahrscheinlich ist es aber, die Hauptzellen des Hypophysenvorderlappens für alles verantwortlich machen zu können.

Man müßte auch noch in Erwägung ziehen, daß dieselben Einflüsse, die die Placenta auf die mütterlichen endokrinen Organe ausübt, sich auch auf die kindlichen erstrecken. Dann würde gerade die frühzeitige Entwicklung der kindlichen Nebennieren auf den Angriffspunkt der Placenta im mütterlichen Organismus hinweisen. Damit wäre auch zugleich das unterschiedliche Verhalten von mütterlicher und kindlicher Hypophyse erklärt, da die Arbeit der Nebennieren des Kindes dem eigenen Bedarf dient.

Es soll nicht verschwiegen werden, daß sich gewichtige Einwände gegen diese Auffassung erheben ließen. Zunächst würde man wohl die Wirkungslosigkeit der Nebennierenextrakte ins Feld

führen, wenigstens die geschlechtsspezifische Wirkungslosigkeit. Denn im übrigen weisen die neuerdings beschriebenen auffallenden Erfolge besonders bei der Addisonschen Erkrankung auf den starken Einfluß der Rindenextrakte hin. Die Forschungen auf diesem Gebiet stehen jedoch noch ganz im Anfang. — Jedoch ließe sich meiner Meinung nach auch die Wirkungslosigkeit der Nebennierenextrakte etwa in Form der Aschheim-Zondek-Reaktion einigermaßen zwanglos erklären. Man könnte sich vorstellen, daß in diesem Falle die Wirksamkeit der zugeführten Extrakte ziemlich schnell verpufft, zu schnell, um bereits wesentliche Veränderungen an den Ovarien hervorzurufen. Wenn dagegen Hypophysenextrakte oder auch Placentaextrakte zugeführt werden, dann würde dadurch die Nebenniere zu erhöhter Tätigkeit angeregt werden und dieser Zustand wahrscheinlich nur langsam abklingen, so daß sich inzwischen die für die Aschheim-Zondek-Reaktion typischen Veränderungen an den Ovarien einstellen könnten. Denn es ist doch wohl anzunehmen, daß zum Zustandekommen dieser Veränderungen die Ovarien unter einem dauernden hormonalen Erregungszustand stehen müssen. — Man könnte im Hinblick auf die Erfolge mit Nebennierenrinden-Extrakten bei Addison zu der Auffassung neigen, daß anderen Stoffen der Rinde eine länger anhaltende Wirkung zukommt, die vielleicht mit der Sekundärwirkung auf andere endokrine Organe zusammenhängt. Wenn bei hypophysären Erkrankungen die therapeutischen Erfolge mit Hypophysenextrakten den Erwartungen in vielen Fällen nicht entsprochen haben, so ist dabei ohne Frage auch die Schädigung der von der Hypophyse abhängigen Organe in Betracht zu ziehen und die dadurch herabgesetzte Ansprechbarkeit derselben auf hormonale Anregungen. — Für das Verständnis dieser endokrinen Beziehungen wesentlich könnte vielleicht gerade die Erforschung der physiologischen Aufgabe der Hypophyse während der Schwangerschaft sein. Der einfachste Weg wäre wohl der, einem schwangeren Organismus die Extrakte aus Schwangeren-Hypophysen im Übermaß zuzuführen. Wesentlich scheint es ferner, zu erforschen, ob es möglich ist, bei hypophysektomierten Tieren den Hypophysenausfall durch Extrakte aus Schwangerenhypophysen zu kompensieren. Auch eine Nachprüfung der Tierexperimente Yasudas (N.N.-Exstirpation s. vorne) wäre sehr erwünscht. Dabei wäre interessant, ob sich beide Geschlechter gleich verhalten, da die Rolle der Hauptzellen der Hypophyse beim männlichen Geschlecht noch recht unklar zu sein scheint, man könnte sie nach der heutigen Auffassung fast für überflüssig halten.

Im folgenden sollen noch kurz einige endokrine Erkrankungen unter den hier geäußerten Gesichtspunkten betrachtet werden. Man könnte einwenden, daß, wenn die Akromegalie als eine von der Hypophyse ausgelöste Steigerung der Nebennierentätigkeit bezeichnet würde, die Vermehrung der Eosinophilen dafür spräche,

daß von ihnen die anregende Wirkung auf die Nebennierentätigkeit ausginge. Das ist sicher auch der Fall. Man dürfte nur nicht von d e r Wirkung, sondern müßte von e i n e r Wirkung sprechen. Die Angriffspunkte der von den Hauptzellen und Eosinophilen ausgehenden Reize dürften verschiedene sein. Während die Eosinophilen am epirenalen System der Nebennieren angreifen und die in der Rinde schlummernden wachstums- und sexualspezifischen Kräfte aktivieren, greifen die Hauptzellen am Adrenalsytem an und aktivieren dessen Kräfte. Nun kann, wie schon gesagt, eine scharfe Trennung zwischen Rinde und Mark der Nebennieren kaum durchgeführt werden, die einzelnen Funktionen greifen ineinander über. Deshalb geht mit der durch die eosinophilen Zellen der Hypophyse angeregten stark erhöhten spezifischen Tätigkeit der Nebennieren eine gleichzeitige Erhöhung der Gesamttätigkeit von leichterem Grade einher. Wir sehen deshalb bei der Akromegalie, die doch häufig zu einem vollständigen Untergang der Hauptzellen durch den eosinophilen Tumor führt, nicht nur keinen Ausfall der Nebennieren im Stoffwechsel, sondern in manchen Fällen sogar eine leichte Erhöhung der auf das Mark bezogenen Tätigkeit der Nebennieren. So ließe sich vielleicht der bei Akromegalen beobachtete Diabetes auf einen Hyperadrenalismus zurückführen. Voraussetzung für die Funktion des Adrenalsystems ist die Funktionsfähigkeit der Rinde, die Rinde ist das unbedingt Lebensnotwendige. Die Beobachtungen bei Hauptzellenadenomen würden dafür sprechen, daß sich der Einfluß dieser Zellen nur auf das Adrenalsystem erstreckt. Da das Adenom zugleich zu einer Kompression bzw. Zerstörung der Eosinophilen führt, wird die Rindentätigkeit gestört und die durch das Hauptzellenadenom zu erwartende Funktionserhöhung des Adrenalsystems bleibt aus. Die Tätigkeit der Hauptzellen dürfte deshalb normalerweise ganz in den Hintergrund treten, da die normale Funktion der Rinde bereits eine ungestörte Funktion auch des Adrenalsystems garantiert. Nun liegt ja in der Schwangerschaft auch eine erhöhte Rindentätigkeit vor. Es scheint aber wohl verständlich, daß in diesem Falle die erhöhte Inanspruchnahme der Rinde mit einer Vernachlässigung des Adrenalsystems einhergeht, da die von der Frucht ausgehenden Reize lediglich dem eigenen Interesse dienen. Durch die Vermehrung der Hauptzellen der Hypophyse werden deshalb die Forderungen des Adrenalsystems besonders nachdrücklich vertreten, da dessen ungestörte Funktion eine Lebensnotwendigkeit für den mütterlichen Organismus ist. Um bei der Akromegalie zu bleiben, so ließen sich die sowohl basedowartigen als auch myxödemartigen Symptome bei derselben jetzt auch vielleicht erklären. Die Sekundärwirkung der erhöhten Schilddrüsentätigkeit (bei Basedow), die wahrscheinlich auf dem Wege Schilddrüse—Zwischenhirn—Hypophyse—Nebennieren ausgelöste Nebennierenhyperfunktion, ist auch bei der Akromegalie vorhanden. Daneben besteht bei dieser eine durch den Ausfall der thyreotropen

Funktion der Hypophyse (eosinophiler Tumor) bewirkte Schilddrüsenunterfunktion. Bei Myxödem dagegen dürfte das Auftreten der thyreotropen Zellen in der Hypophyse die Produktivität der Nebennieren anregenden Elemente beeinträchtigen. Es sei hier eingeschoben eine Beobachtung von Crile, der, nachdem er auf den innigen Zusammenhang von Schilddrüse und Nebennieren hingewiesen hat, davon berichtet, daß er mehrere Fälle von Hyperthyreoidismus mit Exstirpation einer Nebenniere erfolgreich behandelt hat. Dieser Erfolg dürfte so zu erklären sein, daß es durch den Eingriff sowohl zu einer momentanen Reduzierung der beim Hyperthyreoidismus vorhandenen gesteigerten Nebennierentätigkeit kommt. Zugleich dürfte aber auch die Schilddrüsenhyperfunktion gedämpft werden, da durch Wucherung der die Nebennieren stimulierenden Zellen der Hypophyse die thyreotropen Einflüsse derselben unterdrückt werden. — Bei der Froehlichschen und Simmondschen Krankheit kommt es zu einer gleichmäßigen Beeinträchtigung aller von der Hypophyse abhängigen Hormondrüsen von verschiedenem Grade, je nachdem wie stark die Schädigung der Hypophyse ist. Die Hypotonie und Hypoglykämie, die besonders von Wilder beschriebene hypophysäre Spontanhypoglykämie, läßt sich durch die beeinträchtigte Nebennierentätigkeit erklären, ebenso die Fettsucht bei der Froehlichschen Krankheit als „endogene Insulinmastkur" (Falta). Es besteht ein Hypoadrenalismus bzw. ein relativer Hyperinsulinismus. Die auffallende Übereinstimmung der Symptome der Addisonschen Krankheit und der Simmondschen Cachexie ließe sich auf diese Weise also wohl verstehen. Das Auftreten der Bronzehaut nur in dem einen Fall läßt sich dahin deuten, daß bei der Simmondschen Cachexie nur die quantitative, bei der Addisonschen Krankheit sowohl die quantitative als auch die qualitative Funktion der Nebennieren durch den zerstörenden Prozeß gestört ist.

Es sind hier nur einige wenige Beispiele herausgegriffen. Es dürfte wohl für die von mir vertretene Theorie sprechen, daß mit ihrer Hilfe bis zu einem gewissen Grade möglich ist, die verschiedenen Krankheitssymptome bei endokrinen Erkrankungen systematisch zu erklären. Daß eine solche Theorie der Kompliziertheit der vielen Probleme, vor die uns gerade die endokrinen Störungen stellen, nicht im entferntesten gerecht werden kann, ist selbstverständlich. Sie könnte aber vielleicht eine Anregung zu weiteren Forschungen in dieser Richtung sein.

Kehren wir jetzt zurück zu unserem Fall von Chondrodystrophie, von dem die vorhergehenden Überlegungen ausgingen. Im Anschluß daran könnten die Befunde etwa folgendermaßen erklärt werden:

Durch die Aplasie des Hypophysenvorderlappens ist es bereits intrauterin zu Ausfallserscheinungen gekommen, die sich in einer mangelhaften hormonalen Produktion der von ihm abhängigen Organe äußerten. Unter diesen Organen machte sich der Ausfall

der Nebennieren besonders bemerkbar, da ihnen eine besonders wesentliche Rolle zukommt, ganz besonders intrauterin. Die kompensatorischen Maßnahmen haben bereits intrauterin eingesetzt. Durch die ihm zu dieser Zeit in besonderem Maße zur Verfügung stehenden Kräfte ist es zu erklären, daß der Organismus den Hypophysenvorderlappenausfall durch Hyperplasie der Nebennieren bis zu einem gewissen Grade auszugleichen vermochte. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß mit dieser Hyperplasie die auffallend starke Entwicklung des Gehirns in unserem Falle, besonders der Stirnlappen, im Zusammenhang steht. Denn umgekehrt findet sich bei Anencephalie regelmäßig eine ausgesprochene Hypoplasie der Nebennieren. Man müßte auch in Betracht ziehen, wie weit sich die von der Placenta auf den mütterlichen Organismus ausgeübten Einflüsse auch auf die kindlichen Organe auswirken könnten. — Hier möchte ich gewissermaßen als Parallelfall den vorne wiedergegebenen, von Kraus beobachteten Befund anführen. In diesem Fall war es zu einer durch die Aplasie der Schilddrüse hervorgerufenen Wucherung der thyreotropen Zellen der Hypophyse gekommen. Diese Wucherung hat sicherlich die übrigen Zellformen der Hypophyse in ihrer Funktion behindert oder noch wahrscheinlicher deren Funktion aufgehoben. Es läge hier also bis zu einem gewissen Grade ebenfalls ein Hypophysenvorderlappenausfall vor. Es ist deshalb besonders interessant, daß auch in diesem Falle die Nebennieren das doppelte Gewicht normaler Nebennieren des Neugeborenen aufwiesen. Eine eingehendere von Kraus angekündigte Behandlung dieses Falles habe ich leider nicht finden können. Diese Befunde dürften immerhin auch wohl als Stütze für die Richtigkeit der Befunde in unserem Falle zu gelten haben. — Wir müßten uns also vorstellen, daß die mächtige Hyperplasie der Nebennieren im vorliegenden Falle nicht identisch ist mit einer Hyperfunktion dieser Organe. Es dürfte sogar fraglich sein, ob ihre Leistung den Leistungen normaler Organe gleichgekommen sind. Allein aus der Wachstumsstörung auf eine Unterfunktion der Nebenniere zu schließen, ist sicher nicht angängig. Denn das Wachstum unterliegt so vielseitigen Einflüssen, daß nur eine genaue Kenntnis aller endokrinen Organe vielleicht gewisse Schlüsse über die kausalen Zusammenhänge der Störung in unserem Falle zugelassen hätte. Abgesehen von den mikroskopischen Befunden fehlen uns dazu aber die Epithelkörperchenbefunde, ebenso läßt sich über den Thymus nichts mehr aussagen. Man wird aber wohl berechtigt sein, die Wachstumsstörung mit den endokrinen Veränderungen in Zusammenhang zu bringen. — Von besonderer Bedeutung ist der normale Ablauf der Genitalfunktion. Denn eine Störung der Genitalentwicklung und -funktion ist das erste, was man beim Ausfall des Hypophysenvorderlappens erwarten sollte. Daß wir eine solche vermissen, möchten wir nach dem Vorhergehenden mit einer ausreichenden Funktion der Nebennieren zu er-

klären suchen. Da der normale Eintritt der Menses von sekundären Faktoren abhängig sein dürfte (Involution von Thymus und Epiphyse?) und ein regelmäßiger Zyklus im wesentlichen allein von den ovariellen Veränderungen abhängig ist, für deren Zustandekommen allerdings genügende Triebkräfte zur Verfügung stehen müssen, deren letzte Quelle nach unserer Annahme die Nebennieren sind, so dürften die normalen geschlechtlichen Verhältnisse damit genügend geklärt sein. Als Folge des Vorderlappenausfalls könnten wir aber vielleicht die besonders starken Menstrualbeschwerden ansehen. Denn es dürfte wohl sicher sein, daß die Menstruation starke Umwälzungen im endokrinen System zur Folge hat. Vieles spricht dafür, daß der Hypophyse in solchen Augenblicken eine regulierende Rolle zukommt, indem sie gewissermaßen für gleitende Übergänge der einzelnen Zustände ineinander sorgt. Einen Einblick in den Mechanismus dieser Vorgänge geben vielleicht die Feststellungen Schittenhelms über die Jodspeicherung im Zwischenhirn — tuber cinereum nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz. Diese Beobachtung würde den Gedanken nahelegen, daß die Schilddrüse ihre wirksamen Stoffe nicht direkt an den Ort ihrer Wirkung abgibt, sondern zunächst einem zentralen Depot zuführt, wo sie gewissermaßen auf Abruf bereitgehalten werden. Ähnliche Verhältnisse wären auch für andere endokrine Organe denkbar. Der Hypophyse aber käme die Aufgabe zu, als Wächter dieser Depots stets für einen genügenden aktiven Bestand derselben zu sorgen und zugleich eine hormonale Harmonie zu vermitteln. Bei hypophysären Erkrankungen ist deshalb die Anpassungsfähigkeit des Körpers an Änderungen seines Zustandes eingeschränkt, was bereits von verschiedenen Seiten festgestellt wurde (Schellong). Die leichte Ermüdbarkeit nach körperlichen Anstrengungen in unserem Falle trotz des kräftigen Habitus ließe sich auch vielleicht in diesem Sinne deuten. Angaben über den Blutdruck liegen leider nicht vor, doch ist interessant, daß auch in anderen Fällen von Chondrodystrophie von Blutdrucksenkung (Zondek) und von hypothermischen Temperaturen (Curschmann) berichtet wird, was auf eine prinzipiell gleichsinnige Störung dieser Fälle mit unserem hinweist. Die psychische Alteration der Pat., ihre oft unverständlichen, von Affekten unabhängigen seelischen Stimmungsschwankungen mit den Drüsenveränderungen in kausalen Zusammenhang zu bringen, dürfte wohl auch nicht schwer fallen. Von Scheringer wurde vor kurzem darauf hingewiesen, daß es im Affekt zu einem plötzlichen Anstieg des Blutjodspiegels kommt. Ebenso kommt es sicher auch zu einer Adrenalinausschüttung mit allen ihren belebenden Erscheinungen. Alles das wird zentral ausgelöst und setzt eine ungestörte hormonale Zusammenarbeit voraus. In unserem Falle fehlt dieselbe, deshalb das Ausbleiben der gewohnten Reaktionen, das Unberechenbare des ganzen Wesens. Es fehlt die die Harmonie zwischen körperlichem und seelischem

Zustand vermittelnde Tätigkeit der Hypophyse. Man wird erinnert an die Definition Burdachs aus dem Jahre 1828, der den Hirnanhang als ein Organ bezeichnete, „welches nicht sowohl unmittelbar in das Leben auf eine bestimmte Weise eingreift und zu gewissen Funktionen mitwirkt, als vielmehr eine allgemeine Stimmung gibt".

Zusammenfassend möchte ich hoffen, daß es mir einigermaßen überzeugend gelungen ist, meine Ansicht über die ursächlichen Beziehungen der Organveränderungen zueinander darzulegen. Vielleicht sind die Zweifel an der Richtigkeit der Befunde dadurch etwas gemindert. Die völlige Gleichartigkeit unseres Falles mit anderen Fällen von Chondrodystrophie läßt es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß die Chondrodystrophia foetalis allgemein auf eine endokrine Störung zurückzuführen ist, wenn die anatomischen Grundlagen im Einzelfalle auch verschiedene sein können. Bei der innigen Verflochtenheit der hormonalen Drüsen miteinander kann man sich vorstellen, daß eine an den verschiedensten Stellen angreifende fehlerhafte Anlage zum gleichen Ergebnis führen kann. Eine Richtung, in der sich weitere Aufklärungen vielleicht erwarten lassen, scheint mir durch den vorliegenden Fall angedeutet. Eine genauere Erforschung der Physiologie und Pathologie der Nebennieren dürfte manches Rätsel lösen. Auf die überragende Bedeutung dieser endokrinen Organe weist der vorliegende Fall mit großer Eindringlichkeit hin. Vielleicht ist der Fall trotz seiner Mängel geeignet, etwas mehr Licht auf bisher unbekannte Zusammenhänge zu werfen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Göbell für Überlassung dieses interessanten Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ich versichtere an Eides Staat, daß die vorliegende Dissertation nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist und als Dissertation noch nirgends vorgelegen hat.

Literaturverzeichnis.

Aschner: Berliner klinische Wochenschrift 1916.
Bacon, Alfons Rosthorn: Endokrinologie 1930, VII, 391.
Bauer, J.: Mitteilg. d. Ges. f. innere Med. 1918. Wiener klin. Wochenschr. 1930 Nr. 30.
Boeckh, Anderes, Gläßner: zit. nach Herschau.
Biedl, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl. 1916.
Curschmann, H.: Endokrinologie 1929, IV.
Defour: zit. nach Maijofis.
Domarus: Grundriß d. inn. Medizin 1931.
Erdheim, J.: Ergebn. d. allg. Pathol. 21, II, 1926.
Falta, W.: Verhandlg. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 42. Kongr. 1930. Wiener klin. Wochenschr. 1932 Nr. 25.
v. Franqué: zit. nach Herschau.
Grafe, E.: Deutsche med. Wochenschr. 1932, 15.
Günther: Endokrinologie 1929, V, 454.
Herschau, O.: Zeitschr. f. Geburtsk. u. Gynäkologie 1925, 397.
Hofmeister: zit. nach Herschau.
Jansen: zit. nach Rößle.
Kaufmann: zit. nach Rößle u. Herschau.
Kisch: zit. nach Herschau.
Klebs: zit. nach Herschau.
Kraus, J.: Endokrinologie 1929, V. Klin. Wochenschr. 1932 Nr. 16 u. 24.
Lampe: zit. nach Rößle.
Landauer, W.: Klin. Wochenschr. 1928, 43.
Loewe: Klin. Wochenschr. 1932.
Löhr, G.: Klin. Wochenschr. 1932, 27.
Lichtwitz, L.: Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 42. Kongr. 1930.
Maijofis, E.: Inaugural-Diss. Jena 1928.
Marannon, G.: Endokrin. 1929, III.
Mathias, E.: Arch. f. path. Anat. 1922.
Nathanson: zit. nach Maijofis.
Paal: zit. nach Schnittenhelm.
Parrot: zit. nach Rößle.
Phillipp, E.: Endokrin. 1930, VII, 391.
Reiß, M.: Endokrin. 1929, III, Endokrin. 1930, VII.
Rößle, R.: Ergebn. d. allg. Pathol. 1923, 29.
Schellong: Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 42. Kongr. 1930. Klin. Wochenschr. 1932, 2.
Scheringer: Klin. Wochenschr. 1932, 29.
Schittenhelm, A.: Klin. Wochenschr. 1932, 1 u. 26. Deutsche med. Wochenschr. 1932, 21.
Seitz: Klin. Wochenschr. 1924, 51.
Siegert: Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. 1912, 8.
Simmonds: Deutsche med. Wochenschr. 1914, 7.
Sumita: zit. nach Herschau.
v. Szent-Györgyi: Deutsche med. Wochenschr. 1932, 22.
Trendelenburg, P.: Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med. 1930, 42. Kongr.
Virchow: zit. nach Rößle.
Wegelin: zit. nach Falta.
Wehefritz: Klin. Wochenschr. 1932, 26.
Wilder, J.: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 112. Bd., 1930, 4.—6. H.
Yasuda, T.: Endokrin. 1930, VII.
Zondek, B.: Endokrin. 1929, V, 425.

Lebenslauf.

Am 29. Juni 1907 wurde ich, Otto Quirll, zu Fürstenau i. Ha. als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Wilhelm Quirll geboren. Seit 1911 in Hausberge a. d. Porta ansässig, besuchte ich hier 1913 ein Jahr lang die Volksschule, darauf zwei Jahre die Mittelschule zu Minden und kam daselbst 1916 auf das Gymnasium. 1923 verließ ich es mit Primareife und war ein Jahr lang als Kaufmann tätig. Diesen Beruf gab ich jedoch wieder auf und machte Ostern 1927 auf dem Gymnasium zu Bückeburg mein Abiturientenexamen. Meine vorklinischen Semester absolvierte ich in Gießen, wo ich im November 1929 das Physikum bestand. Darauf studierte ich in Göttingen, Innsbruck und seit dem Sommersemester 1931 in Kiel.